

**Kalorische Stimulation in der funktionellen
Magnetresonanztomographie (fMRT):
Detektion vestibulär assoziierter Kortextareale und
deren hämodynamische Antwort durch die Independent
Component Analysis**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem medizinischen Rat der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Claudia Flatz
geboren am 28.06.1984 in Bad Salzungen

08. Juni 2012

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Universitätsklinikum Jena

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Otto Witte, Universitätsklinikum Jena

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Sudhoff, Klinikum Bielefeld

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05. Februar 2013

Meiner Familie

I. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ADANO	Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen, Neurootologen und Otologen
AUC	area under the curve
BA	Brodmann Areal
bds.	beidseits
BOLD	blood oxygen level dependent
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
CBF	zerebraler Blutfluss
CNG	Computer-Nystagmographie
Deoxy-Hb	deoxygeniertes Hämoglobin
d.h.	das heißt
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektro-Enzephalographie
ENG	Elektro-Nystagmographie
EPI	Echo-planar-imaging
evtl.	eventuell
Fa.	Firma
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
FWE	Family Wise Error
FWHM	Full Width-at-Half-Maximum
ggf.	gegebenenfalls
GLP	Geschwindigkeit der langsamen Phase
HF	Hochfrequenz
HRF	hämodynamische Antwortfunktion

I. Abkürzungsverzeichnis

Hrsg.	Herausgeber
Hz	Hertz
ICA	Independent Component Analysis
MATLAB	Matrix Laboratory
max.	maximal
MEG	Magnetenzephalographie
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	magnetization prepared rapid gradient-echo
ms	Millisekunde
MST	medialer superiorer temporaler Kortex
MT	medialer temporaler Kortex
mV	Millivolt
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
o.g.	oben genannt
OKN	optokinetischer Nystagmus
PCC	posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIVC	parieto-insulärer vestibulärer Kortex
R.	Ramus
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
RF	Radiofrequenz
ROI	Region of interest
s	Sekunde
SI	primär somatosensorischer Kortex
SMA	supplementär motorischer Kortex
sog.	sogenannt
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPV	slow phase velocity
T1/T2/T2*	Zeitkonstanten für den Zerfall der Magnetisierung
TPO	temporo-parieto-okzipitaler Übergang

I. Abkürzungsverzeichnis

TPSVC	temporo-perisylvianer vestibulärer Kortex
TTP	Time to peak
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VCA	vestibuläres kortikales Areal
VEMP	vestibulär evozierte myogene Potentiale
V.i.m.	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
VNG	Video-Nystagmographie
VOG	Video-Okulographie
VOR	Vestibulo-okulärer Reflex
VPS	visuelles posteriores sylvianes Areal
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
3aNv	3a-neck-vestibular region
°/s	Grad pro Sekunde

II. Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	I
II. Inhaltsverzeichnis	IVV
III. Zusammenfassung	VIII
1. Einleitung	1
1.1 Das peripher vestibuläre System	2
1.2 Das zentral vestibuläre System und die vestibulär-okulären Reflexe (VOR)	5
1.3 Vestibulärer Kortex - tierexperimentelle Erkenntnisse	9
1.4 Vestibulärer Kortex – Erkenntnisse am Menschen	13
2. Zielsetzung	19
3. Material und Methodik	20
3.1 Allgemeine Methodik	20
3.1.1 Die kalorische Stimulation	20
3.1.2 Techniken zur Nystagmusregistrierung	21
3.1.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie	24
3.1.3.1 Biophysikalische Grundlagen	25
3.1.3.2 Echo-planar-imaging	27
3.1.3.3 Die vaskulär-metabolische Kopplung und das BOLD- Signal	27
3.1.3.4 Die ICA und die Anwendung dieses Verfahrens im fMRT	29
3.2 Spezielle Methodik	32
3.2.1 Probanden	32
3.2.2 Versuchsaufbau	33
3.2.3 Versuchsparadigma und Datenakquisition	35
3.2.4 Datenverarbeitung	37
3.2.4.1 Datenanalyse fMRT und Vorverarbeitung der gewonnen Datensätze	38
3.2.4.2 Statistische Analyse	39
3.2.4.3 Analyse der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF)	41
3.2.4.4 Korrelationsanalysen	42

II. Inhaltsverzeichnis

4. Ergebnisse	43
4.1 Gruppenanalytische Auswertung der fMRT-Daten	43
4.1.1 Komponenten mit überwiegend positiven BOLD-Signalen.....	44
4.1.1.1 rechte und linke Inselregion (IC 1)	44
4.1.1.2 rechte und linke Parietalregion, rechter Frontallappen, anteriores und posteriores Cingulum (IC 2).....	44
4.1.1.3 Cerebellum links, Brodmann Areal 21(BA 21) links, Insula links (IC 3)	44
4.1.1.4 Cerebellum rechts, Brodman Areal 21 rechts (BA 21), Insula rechts (IC 4).....	45
4.1.2 Komponenten mit überwiegend negativen BOLD-Signalen	47
4.1.2.1 rechter und linker okzipitaler Kortex (IC 5).....	47
4.1.2.2 Precuneus, präfrontaler Kortex, rechter und linker Hippocampus, posteriores Cingulum, rechter und linker Parietalkortex (BA 40) (IC 6).....	47
4.1.2.3 Primär somatosensorischer Kortex beidseits (SI), Somatosensorischer Assoziationskortex (BA 5) und Supplementär motorischer Cortex (SMA) (IC 7)	48
4.2 Auswertung der hämodynamischen Antwortfunktion	50
4.3 Korrelation der hämodynamischen Antwortfunktion der ICs mit dem Zeitverlauf des Nystagmus und der prognostizierten HRF	51
5. Diskussion	53
5.1. kortikale Aktivierungsareale	53
5.1.1 rechte und linke Inselregion (IC 1)	53
5.1.2 rechte und linke Parietalregion, rechter Frontallappen, anteriores und posteriores Cingulum (IC 2).....	55
5.1.3 Brodmann Areal 21(BA 21) links, Insula links; Cerebellum links, (IC 3) und	57
Brodman Areal 21 rechts (BA 21), Insula rechts, Cerebellum rechts (IC 4).....	57
5.1.4 rechter und linker okzipitaler Kortex (IC 5).....	61
5.1.5 Precuneus, posteriores Cingulum, präfrontaler Kortex, rechter und linker Parietalkortex (BA 40), rechter und linker Hippocampus (IC 6).....	63
5.1.6 Primär somatosensorischer Kortex beidseits (SI), Somatosensorischer Assoziationskortex (BA 5) und Supplementär motorischer Cortex (SMA) (IC 7)	65
5.2. Hämodynamische Antwortfunktionen	68
5.2.1 rechte und linke Inselregion (IC 1)	68

II. Inhaltsverzeichnis

5.2.2 rechte und linke Parietalregion, rechter Frontallappen, anteriores und posteriores Cingulum (IC 2)	69
5.2.3 Brodmann Areal 21(BA 21) links, Insula links; Cerebellum links, (IC 3) und	70
Brodman Areal 21 rechts (BA 21), Insula rechts, Cerebellum rechts (IC 4).....	70
5.2.4 rechter und linker okzipitaler Kortex (IC 5).....	70
5.2.5 Precuneus, posteriores Cingulum, präfrontaler Kortex, rechter und linker Parietalkortex (BA 40), rechter und linker Hippocampus (IC 6).....	71
5.2.6 Primär somatosensorischer Kortex beidseits (SI), Somatosensorischer Assoziationskortex (BA 5) und Supplementär motorischer Cortex (SMA) (IC 7)	72
5.3 Dauer der kortikalen Antwort und des Nystagmus	73
5.4. Das HRF-Modell als bisherige Methode zur Detektion kortikaler vestibulärer Areale .	74
5.5. Die ICA als mögliche der SPM überlegene Methode zur Detektion kortikaler Areale und deren hämodynamische Antwort nach vestibulärer Stimulation	76
5.6. Diskussion möglicher Fehlerquellen/Limitationen der Studie.....	77
Literaturverzeichnis	IX
Lebenslauf	XXVIII
Ehrenwörtliche Erklärung	XXVIII
Danksagung	XXXIV

III. Zusammenfassung

Im Gegensatz zu allen anderen sensorischen Systemen existiert beim Menschen kein primär vestibulärer Kortex. Die Verarbeitung vestibulärer Signale erfolgt in einer Reihe multisensorischer Areale. Funktionelle Reaktionen (wie der Nystagmus) infolge vestibulärer Stimulation treten erst mit einer Latenz von 30-40 s nach Stimulusdarbietung auf und können bis zu 120 s andauern. Bislang kamen in Bildgebungsstudien Stimulationsmethoden wie vestibulär evozierte myogene Potentiale und die kalorische und galvanische Stimulation zum Einsatz. Ebenso wurden statistische Modelle angewendet, um die kortikale Antwort zu analysieren. Allerdings wurden bisher noch keine datengestützten, modell-freien Analysemethoden zur Erforschung kortikaler Areale genutzt, die kein Vorwissen über zeitliche Abläufe der hämodynamischen Antwort erfordern. In der hier vorliegenden Arbeit wurde erstmalig eine solch statistische Methode verwendet, um aktivierte vestibuläre Kortexareale zu detektieren, die funktionell miteinander verbunden sind.

Mit der Methode der Independent Component Analysis (ICA) ist es möglich, ohne a-priori Wissen Signale zu detektieren, die statistisch voneinander unabhängig sind und von der angenommenen hämodynamischen Antwort abweichen. Mit diesem Verfahren gelang es uns, sieben unabhängige, Stimulus-induzierte kortikale Areale zu identifizieren, die durch signifikante Unterschiede in ihrem Zeitverlauf hinsichtlich der kortikalen Antwort gekennzeichnet sind. Vier der Areale weisen überwiegend positive BOLD-Signale auf, drei der Areale charakterisieren sich durch negative BOLD-Signalabfälle. Die von uns detektierten Areale sind identisch mit denen aus vorangehenden Studien.

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit unterzogen sich 13 gesunde, adulte Probanden der seitengetrenten kalorischen Stimulation des Vestibularorgans unter gleichzeitiger Aufzeichnung und Darstellung der neuronalen Aktivität mittels der bildgebenden Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Als Stimulus innerhalb des Kernspintomographen diente die Spülung des äußeren Gehörgangs durch neutral temperiertes (37°C), kaltes (30°C) und warmes (44°C) Wasser. Dies geschah mit Hilfe eines für das MRT modifizierten Wasserkalorisators.

Ebenso wurden in dieser Arbeit die hämodynamischen Antworten nach vestibulärer Stimulation mit den genannten Temperaturen untersucht.

Anders als bei Reizungen des Vestibularorgans mit warmem und kaltem Wasser, bei dem physiologisch ein Nystagmus ausgelöst wird, kommt es bei einer Spülung mit 37°C temperiertem Wasser nicht zum Auftreten eines Nystagmus. Trotzdem zeigten sich in der Analyse der BOLD-Signale nach Neutralspülung ähnliche Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster im hämodynamischen Antwortverhalten wie nach Reizung mit 44°C warmem und 30°C kaltem Wasser.

Im Vergleich der Dauer der kortikalen Antwort mit der gemittelten Dauer des Nystagmus zeigte sich, dass die Dauer des Nystagmus die kortikale Antwort in allen Komponenten übersteigt. Der Nystagmus als Antwort des Sichtfeld-stabilisierenden vestibulo-okulären Reflexes scheint ein Prozess zu sein, dessen Aufrechterhaltung nur sehr geringe kortikale Aktivität bedarf. Die starken kortikalen Reaktionen werden wahrscheinlich durch die konflikterzeugende Integration diverser Reize aus verschiedenen sensorischen Systemen verursacht, wie sie beim kalorischen Auslösen von vestibulären Drehreizen beim Liegen in einem MRT-Scanner auftreten. Dies würde erklären, warum der lang anhaltende Nystagmus kaum mit den von uns gefundenen kortikalen Reaktionen korreliert. Untermauert wird unsere Hypothese durch den zeitlichen Verlauf der kortikalen Antwort der Komponente IC 6, welche Areale beinhaltet, die dem sog. Default Mode Network (DMN) zugeordnet werden. Das hämodynamische Antwortverhalten des DMN, das inaktiv ist, sobald ein starker Stimulus dargeboten wird, zeigte eine Aktivitätsänderung zu Beginn und zum Ende der Stimulation. Der Nystagmus hingegen dauerte noch an, obwohl die Stimulus-induzierte verminderte Aktivität längst wieder verschwunden war.

Bisher existieren keine Forschungsarbeiten, die eine datengestützte Methode verwendet haben um die involvierten Hirnareale zu identifizieren, die in die Verarbeitung vestibulärer Stimuli involviert sind. Wir postulieren, dass die Independent Component Analysis (ICA) dabei möglicherweise der Methode des Statistical Parametric Mapping (SPM) überlegen sein könnte, weil die Verwendung eines Modells für die erwartete hämodynamische Antwort (haemodynamic response function = HRF) eher ungeeignet ist, da die Zeitverläufe der hämodynamischen Antworten verglichen mit dem HRF-Modell stark verzögert auftreten.

1. Einleitung

Aufgrund des aufrechten Ganges des Menschen ist das Gleichgewichtserhaltende System eines der wichtigsten Sinnessysteme des Menschen. Mehrere Systeme sind an der Erhaltung des Gleichgewichts sowie der Orientierung im Raum beteiligt: das visuelle System, das akustische System, die Propriozeptoren der Muskulatur und Gelenke sowie das Vestibularorgan liefern permanente Informationen über die Position unseres Körpers im Raum (Probst et al., 2008). Dabei wird die Bedeutung und Wichtigkeit des vestibulären sensorischen Systems oft unterschätzt, da die Aktivität des Systems, das im Inneren des Schädels verborgen liegt, uns im gesunden Zustand kaum bewusst ist.

In unserem alltäglichen Leben werden Gleichgewichtsreaktionen in der Regel nicht oder nur unwesentlich wahrgenommen. Erst im Falle einer Fehlfunktion des vestibulären Systems werden wir uns über dessen Leistung bewusst. Oft dabei auftretende Symptome wie Schwindel, Fallneigung, Übelkeit und Erbrechen machen auf die Störung der sensorischen oder zentralnervösen Verarbeitung von Reizen aufmerksam.

Häufig sind nur banale Ursachen die Auslöser für derartige Symptome, wie z.B. die Reisekrankheit beim Autofahren (Moehnle MM, 1995). Doch können sich auch ernsthafte Erkrankungen hinter solch einer Symptomatik verbergen, die zu einem Einbußen der Gleichgewichtsfunktion führen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der äußerst vielfältigen Ätiologie ist oft eine umfangreiche Diagnostik und eine fächerübergreifende Abklärung erforderlich.

Schwindel, auch Vertigo (lateinisch von „vertere“, d.h. „drehen“) genannt, ist eine Bewegungsillusion des eigenen Körpers im Raum oder des Raumes gegenüber dem Körper. Als eines der häufigsten Beschwerdebilder einer Hausarztpraxis (Fink W, Haidinger G, 2007) kann sich diese Bewegungsillusion - abhängig von der jeweils betroffenen Afferenz - translatorisch (Schwankschwindel) und/oder rotatorisch (Drehschwindel) äußern.

1. Einleitung

Erst das harmonische Zusammenspiel des visuellen und propriozeptiven Sinnessystems mit dem vestibulären System ermöglicht dem Menschen das oft unterbewusste Wahrnehmen der Bewegung im dreidimensionalen Raum und das Halten des Gleichgewichtes.

Die vorliegende Arbeit möchte mittels seitenge trennter kalorischer Spülung der äußeren Gehörgänge von Probanden unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie, die bisherigen Kenntnisse hinsichtlich vestibulärer Afferenzen und deren kortikaler Repräsentation präzisieren.

1.1 Das peripher vestibuläre System

Unser Innenohr (Labyrinth), beherbergt zwei funktionell getrennte Sinnesorgane: die Cochlea, unser Hörorgan, und den Vestibularapparat als peripheres Organ des Gleichgewichtssinns. In der Felsenbeinpyramide befindet sich das knöcherne Labyrinth, das wiederum ein membranöses Organ gleicher Form, das häutige Labyrinth, umschließt. Dieses geschlossene System enthält die Endolymphe, eine kaliumreiche, visköse Flüssigkeit. Der Zwischenraum zwischen knöchernem und häutigem Labyrinth ist mit Perilymphflüssigkeit (eine extrazelluläre, wasserklare Flüssigkeit) ausgefüllt und trägt den Namen perilymphatischer Raum. Dieser kommuniziert mit dem Subarachnoidalraum über den Ductus perilymphaticus. In jedem Innenohr befinden sich je drei Bogengangsorgane, die für die Erfassung der Drehbeschleunigungen zuständig sind, sowie zwei Maculaorgane (Utriculus und Sacculus) zur Erfassung linearer Translationsbeschleunigungen. Das Sinnesepithel der Bogengänge und der Maculaorgane setzt sich aus Haar- und Stützzellen zusammen. Da diese keine eigenen Nervenfortsätze besitzen, werden sie auch als sekundäre Sinneszellen bezeichnet. Neben den sich auf den Haarzellen befindlichen Stereozilien sitzen den Sinneszellen des Weiteren sogenannte Kinozilien auf, die in ihrer Länge den Stereozilien überlegen sind und deren Ende in eine gelatinöse Masse hineinragt (Probst et al., 2008).

1. Einleitung

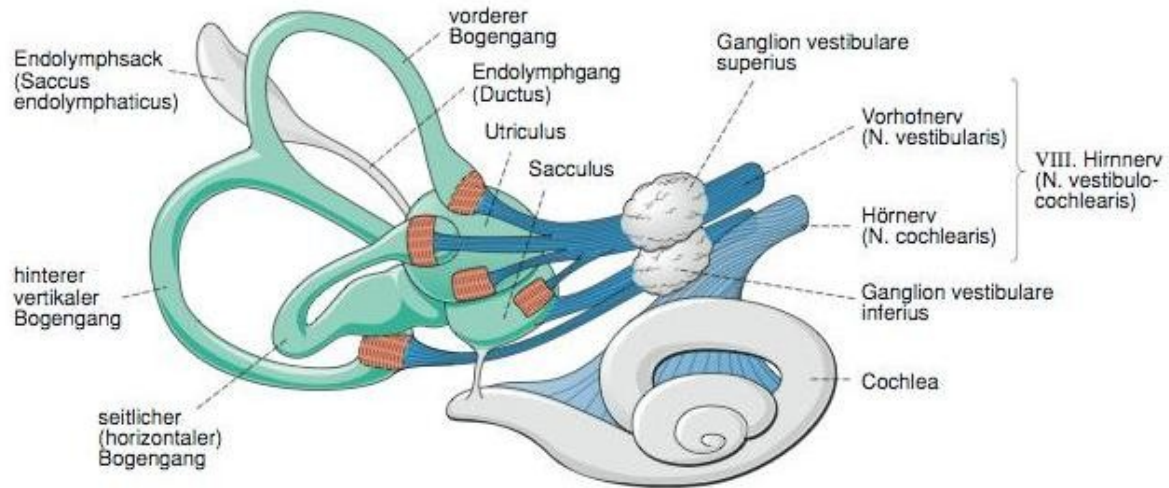


Abb.1: Aufbau des häutigen Labyrinths: Endolymphraum des Vestibularapparates (grün), Sinnesepithelien (rot) und afferente Nervenbahnen (blau)

Abbildung aus Speckmann/Hescheler/Köhling, Physiologie, 2008, in Speckmann/Hescheler/Köhling (Hrsg.) Verlag Elsevier Urban & Fischer, München, S. 142

Der Bogengangsapparat setzt sich aus dem horizontalen Bogengang sowie dem oberen und hinteren Bogengang zusammen. Diese stehen senkrecht zueinander und befinden sich somit annähernd in den drei Hauptebenen des Raumes, sodass alle drei möglichen Rotationsebenen erfasst werden können. Jeder Bogengang weitet sich vor der Einmündung in den Utriculus zu einer Ampulle auf. Die Ampullen enthalten, ebenso wie die beiden Maculaorgane, ein Sinnesepithel, die Crista ampullaris, die von der gallertigen Cupula, einer Mucopolysaccharidschicht, bedeckt ist (Stoll W, Most E, Tegenthoff M, 2004).

Die beiden Maculaorgane befinden sich im Vestibulum des knöchernen Labyrinths, im Raum zwischen Cochlea und den Bogengängen. Macula sacculi und Macula utriculi stehen etwa senkrecht aufeinander, dabei liegt die Macula utriculi bei aufrechter Kopfhaltung etwa horizontal. Über den Ductus utriculosaccularis, von dem der Ductus endolymphaticus abzweigt, stehen beide miteinander in Verbindung. In den Sinnesepithelien der Maculae sacculi und utriculi befinden sich in der gelatinösen Masse zusätzlich kleine, aus Calciumcarbonat (CaCO_3) bestehende Otolithen. Aufgrund der Existenz dieser kristallinen Partikel, welche die Dichte der Gallerte um das 2,2-fache gegenüber der Endolympe erhöhen, wird das Erfassen linearer Beschleunigung und der Erdgravitation durch die Maculaorgane erst möglich:

1. Einleitung

Durch jegliche positive oder negative Beschleunigung des Kopfes (z.B. beim Anfahren und Abbremsen im Auto) verschiebt sich die gallertige Deckmembran über den Sinneszellen. Dementsprechend werden die Fortsätze der Haarzellen -je nach Bieungsrichtung des Kinoziliums- erregt bzw. gehemmt, was schließlich zu einer Änderung des Membranpotentials führt. Da die Erdbeschleunigung permanent auf dieses Rezeptorsystem einwirkt und jede Änderung der Kopfhaltung ebenfalls die Deckmembran verschiebt, kann nicht nur lineare Beschleunigung, sondern auch die Stellung des Kopfes im Raum wahrgenommen werden (Stoll W, Most E, Tegenthoff M, 2004).

Die Bogengänge hingegen sind für Translationsbewegungen nicht sensibel. Wirkt jedoch Drehbeschleunigung auf den Kopf ein (z.B. beim Drehen auf einem Drehstuhl), werden die knöchernen Bogengänge und die Cupulae in den Ampullen von der Bewegung erfasst, die Endolympe bleibt indessen aufgrund ihrer Trägheit zunächst zurück. Aufgrund des nun entstehenden Druckunterschiedes zwischen beiden Seiten der Cupula wird diese elastische Substanz entgegen der Drehrichtung ausgelenkt. Dadurch kommt es durch die einwirkenden Scherkräfte zum adäquaten Reiz des vestibulären Systems: das Abbiegen der Zilien und damit die Reizung der Haarzellen. Je nach Richtung der Scherbewegung der Stereozilien in Bezug auf die Kinozilien kommt es zur Modulation des Erregungszustandes des Rezeptors und der Entladungsrate in der zugehörigen Nervenfasern. Die Deflektion der Stereozilien in Richtung Kinozilium führt durch Depolarisation der Rezeptorzelle zur Aktivierung und damit zu einer Steigerung der Aktionspotentiale der afferenten Fasern. Werden die Stereozilien jedoch in die Gegenrichtung bewegt, also vom Kinozilium weg, kommt es zur Hyperpolarisation und es erfolgt somit eine Reduzierung der Entladungsrate (Klinke R, Pape HC, Silbernagl S, 2005). Die Erregungszustände der Sinneszellen werden auf afferente Nervenfasern übertragen und erreichen anschließend den Hirnstamm, wo die Informationen in den Vestibulariskernen verschaltet werden. Eine wesentliche Eigenschaft vestibulärer Afferenzen ist die konstante Ruheaktivität mit einem konstanten Membranpotential, welches auf eine stetige Transmitterausschüttung zurückzuführen ist. Die Ruheaktivität im Entspannungszustand der Sinneshärchen beträgt ca. 50-90 Aktionspotentiale pro Sekunde (Klinke R, Pape HC, Silbernagl S, 2005). Da praktisch keine Reizschwelle notwendig ist, um eine Modulation der Entladungsrate zu erreichen arbeitet dieses

1. Einleitung

System äußerst empfindlich. Hinsichtlich Sensibilität und Präzision erfüllt das vestibuläre System eine unübertreffliche Leistung.

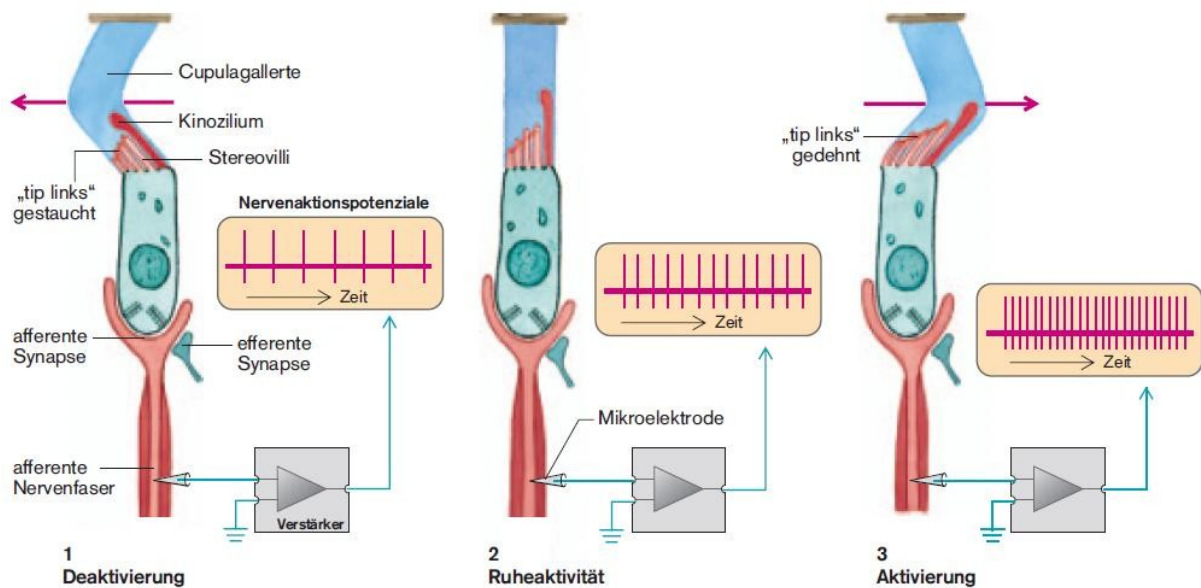


Abb. 2: Die Änderung des Rezeptorpotentials bei Auslenkung der Stereozilien

Abbildung aus R. Klinke, Physiologie des Gleichgewichts-, Lage- und Bewegungssinns, 2005, in Klinke/Pape/Silbernagl (Hrsg.), Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 677

1.2 Das zentral vestibuläre System und die vestibulär-okulären Reflexe (VOR)

Zur Fortleitung vestibulär neuronaler Impulse dient das Ganglion vestibulare, das sich im Meatus acusticus internus befindet und die Zellkerne der bipolaren Afferenzen beherbergt. Die peripheren Fortsätze des Ganglions stehen mit den verschiedenen vestibulären Rezeptoren in den Bogengangs- und Otolithenorganen in Verbindung. Die zentralen Fortsätze bündeln sich zum Nervus vestibularis, der gemeinsam mit dem Nervus cochlearis als VIII. Hirnnerv durch den Meatus acusticus internus und den Kleinhirnbrückenwinkel zum Hirnstamm zieht. Die Fasern des N. vestibularis enden als 1. Neuron in den Vestibulariskernen (Bähr M, Frotscher M, 2003).

Ausgangspunkt für die weitere zentrale Verarbeitung stellt der vestibuläre Kernkomplex dar, welcher sich auf jeder Seite aus vier anatomisch und funktionell

1. Einleitung

getrennten Kernen zusammensetzt: dem Nucleus vestibularis superior (Bechterew), dem Nucleus vestibularis lateralis (Deiters), dem Nucleus vestibularis medialis (Schwalbe) und dem Nucleus vestibularis inferior (Roller). In diesen Kernen wird die vestibuläre Information über die Kopforientierung im Raum durch Afferenzen der propriozeptiven Systeme, besonders von Rezeptoren der Muskeln, Sehnen und Gelenke des Halsbereiches, ergänzt (Bähr M, Frotscher M, 2003).

Neben den primären Afferenzen aus dem Vestibularorgan erhalten die vestibulären Kerne ebenso Afferenzen aus dem Kleinhirn und aus dem Rückenmark zur Vermittlung propriozeptiver Impulse. Ein kleiner Teil der vestibulären Fasern zieht als direkter vestibulocerebellärer Trakt in den Kleinhirnwurm, andere Impulse gelangen über den Tractus juxtarestiformis zum Lobus flocculonodularis des Kleinhirns. Von dort aus gelangen inhibitorische Efferenzen über die Vestibulariskerne zu den Haarzellen des Labyrinths. Ferner erhält das Archicerebellum Fasern zweiter Ordnung vom Ncl. vestibularis superior, medialis und inferior. Die Einheit der Vestibulariskerne und des Vestibulocerebellums hat immense Bedeutung für die Tonisierung der Körpermuskulatur (Trepel M, 2004).

Die vestibulären Kerne besitzen darüber hinaus spinale Efferenzen, um auf den motorischen Apparat Einfluss zu nehmen: Über den Tractus vestibulospinalis medialis und den im Vorderstrang verlaufenden Tractus vestibulospinalis lateralis, erfolgt eine Hemmung der Flexoren mit paralleler Aktivierung der dazugehörigen Extensoren. Infolgedessen kann entsprechend der verschiedenen Haltungen des Kopfes ein adäquater gleichgewichtserhaltender Muskeltonus im ganzen Körper gewährleistet werden (Trepel M, 2004).

Neben den vestibulospinalen Reflexen spielen weiterhin die vestibulo-okulären Reflexe (VOR) eine bedeutende Rolle für die Stand- und Gangregulation. Grundlage für die Auslösung dieser Reaktionen bildet die Verbindung des vestibulären Kernkomplexes mit den Augenmuskelkernen über den Fasciculus longitudinalis medialis, sowie die Verbindung der Augenmuskelkerne untereinander, was deren sinnvolle Koordination ermöglicht (Abbildung 3). Bei den VOR handelt es sich um kompensatorische unwillkürliche Augenbewegungen während einer Reizung der Macula utriculi oder sacculi. Dazu werden die okulomotorischen Kerne in der Weise

1. Einleitung

stimuliert, dass sie der Bewegung des Kopfes/Körpers entgegensteuern. Ist die Beweglichkeit der Augenmuskeln ausgeschöpft, ermöglicht die rasche entgegengerichtete Bulbusbewegung eine Stabilisierung des Blickfeldes, sodass eine fortwährende Orientierung im Raum gewährleistet wird. Eine Beeinträchtigung der Funktion dieser Reflexe hat eine starke Verringerung der posturalen Kontrolle zur Folge (Imai et al., 2001; Merfeld et al., 1996). Die dazu nötigen Projektionen der Vestibulariskerne zu ipsilateralen und kontralateralen Augenmuskelkernen verlaufen im Fasciculus longitudinalis medialis.

Die bekanntesten und am meisten untersuchten VOR sind vestibuläre Nystagmen. Als Nystagmus bezeichnet man rhythmische 2-phasige Augenbewegungen um eine oder mehrere Achsen, die durch eine langsame Komponente und eine schnelle Rückstellphase gekennzeichnet sind. Die langsame Phase wird im Bogengangssystem infolge einer auf den Schädel einwirkenden Drehbeschleunigung reflektorisch ausgelöst. Sie kompensiert beim vestibulär ausgelösten Nystagmus die Kopfdrehung und führt die Augen entgegen der Bewegung. Definitionsgemäß wird der Nystagmus nach der schnelleren sakkadischen Komponente benannt. Diese Phase führt die Bulbi wieder in ihre Ausgangslage zurück und ist so eine optisch herbeigeführte Korrekturbewegung. Bezüglich ihrer Beschleunigungsebene unterscheidet man drei verschiedene Nystagmusformen: den vertikalen, den horizontalen und den rotatorischen Nystagmus (Stoll W, Most E, Tegenthoff M, 2004).

Wichtige Efferenzen des sensor. Vestibularapparates ziehen über den Lemniscus medialis zum Thalamus und anschließend zum zerebralen Kortex. Somit wird die bewusste Wahrnehmung der jeweiligen Körperstellung im Raum vermittelt. Außerdem gelangen Fasern über den Tractus reticulospinalis zu präokulomotorischen Zentren in der Formatio reticularis. Diese projiziert ihrerseits Afferenzen zu den vestibulären Kernen und trägt somit durch integrative Informationsverarbeitung zur Gleichgewichtserhaltung bei (Trepel M, 2004).

1. Einleitung

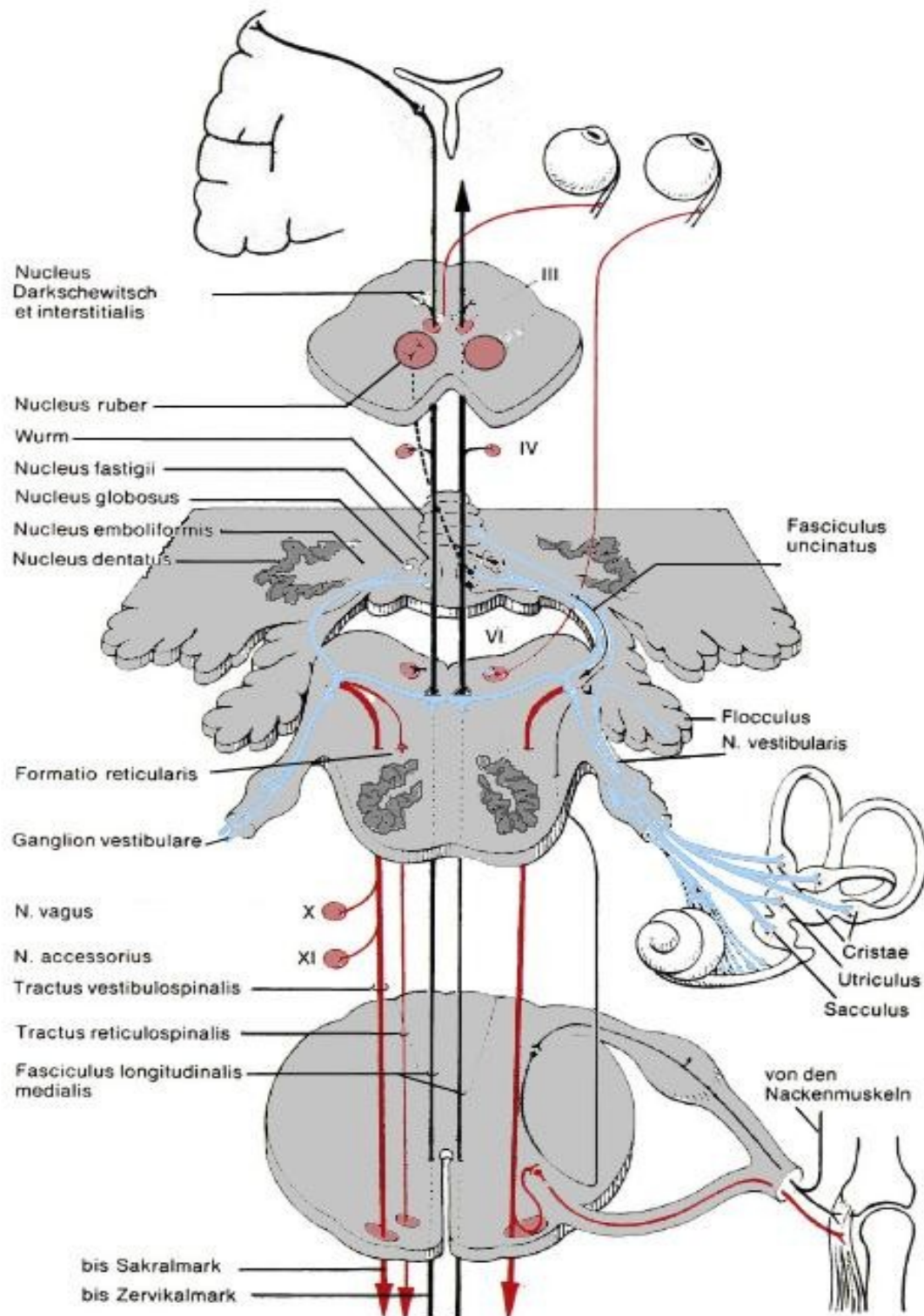


Abb.3: Zentrale Verbindungen des N. vestibularis.

Abbildung modifiziert aus Duus' Neurologisch-topische Diagnostik, 2001, in Bähr/Frotscher/Küker (Hrsg.), Thieme Verlag, Stuttgart, S.189

1. Einleitung

Bis heute sind nicht alle Strukturen bekannt, die an der Vermittlung der vestibulären Informationen zum Großhirn beim Menschen beteiligt sind. Hawrylyshyn gelang es, mittels elektrischer Stimulation zwei vestibulo-thalamische Bahnen zu identifizieren (Hawrylyshyn et al., 1978): Das sog. vordere Relay ventral dem Lemniscus medialis und dorsal der subthalamischen Kerne, endet im Nucleus ventralis intermedius (V.i.m.) des Thalamus. Das hintere Relay ist eine mit dem auditorischen Pfad assoziierte Bahn, welche durch den Colliculus inferior verläuft um dann am Corpus geniculatum mediale zu enden.

1.3 Vestibulärer Kortex - tierexperimentelle Erkenntnisse

Lange bestand die Annahme, dass – analog zu den anderen Sinnesmodalitäten- ein primär vestibuläres Kortexareal an einem umschriebenen Ort im Großhirn existiert. Tierexperimentelle Studien der letzten 30 Jahre ergaben jedoch mehr und mehr Hinweise darauf, dass das vestibuläre System nicht an einem Ort im Großhirn repräsentiert ist, sondern dass ein komplexes multimodales innerkortikales Netzwerk für die Verarbeitung vestibulärer Reize zuständig ist, wobei verschiedene separate Areale im parietalen und temporalen Kortex identifiziert werden konnten. Dank der Erkenntnisse dieser Forschungen existiert von diesem Netzwerk bereits eine sehr detaillierte Vorstellung.

Guldin und Grüsser entwickelten aufgrund tierexperimenteller Befunde bei Affen das Konzept, dass der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC) eine Art Integrationszentrum des gesamten kortikalen vestibulären Systems, also für alle übrigen Areale mit vestibulären Informationen, darstellt (Guldin und Grüsser, 1996). Des Weiteren wurden beim Affen Teile des parietalen Kortex (Area 2v, Area 7), des Sulcus centralis (Area 3a) sowie Teile des Temporallappens (MT/MST, VPS) identifiziert. Diese Areale sind nicht nur für vestibuläre Reize sensitiv, sondern auch für die Verarbeitung visueller (2v, 7, MT/MST, VPS, PIVC) und somatosensorischer (3a, PIVC) Informationen. Diese multisensorischen Areale sind untereinander und mit den Vestibulariskernen verbunden (Guldin WO, Grüsser OJ, 1996).

1. Einleitung

Bereits 1949 bestimmten Walzl und Mountcastle mittels evozierter Potentiale den Sulcus suprasylvianus als erstes kortikales Areal mit vestibulären Afferenzen (Walzl E, Mountcastle VB, 1949). Pandya und Sanides ermittelten 1973, dass dieser Region beim Rhesusaffen der retroinsuläre parietale Kortex entspricht (Pandya DN, Sanides F, 1973).

Durch Fredricksen et al. kam es durch Einsatz elektrischer Stimulation des Vestibularisnerven am Rhesusaffen zur Ableitung kortikaler Potentiale im Bereich der vorderen Spitze des Sulcus intraparietalis, die sich im Bereich des Brodmann-Areal 2 befanden und heute als Area 2v benannt werden (Fredricksen et al., 1966). In weiteren Experimenten konnte mittels Mikroelektroden-Ableitung an wachen Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) Aktivitäten in Area 2v bei vestibulärer und optokinetischer Stimulation nachgewiesen werden (Buettner U, Buettner UW, 1978).

Die Arbeitsgemeinschaft von Faugier-Grimaud und Ventre konnte an Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) reziproke Verbindungen der Area 7 zu thalamischen Kerngebieten (Nucleus ventralis posterior inferior, Nucleus geniculatus medialis, Nuclei intralaminaris) nachweisen. Daraus könnte eine modulierende Funktion für die vestibulo-okulären Reflexe seitens des Thalamus resultieren (Faugier-Grimaud S, Ventre J, 1989). Außerdem konnten zahlreiche efferente Verbindungen zu ipsilateralen Kerngebieten des dorsolateralen Pons, des Colliculus superior, der vestibulären Kerne und des Nucleus accessorius Darkschewitsch sowie des Nucleus propositus hypoglossus identifiziert werden. Alle genannten Kerngebiete sind direkt oder indirekt an der Überprüfung des vestibulo-okulären Reflexes sowie der Steuerung glatter Augenfolgebewegungen eingebunden. Somit zählt die im inferioren Parietallappen lokalisierte Area 7 zu einem wichtigen, das vestibuläre System beeinflussenden Faktor, der auf verschiedensten neuronalen Ebenen die Kopf-Augen-Koordination steuert und somit einen relevanten Anteil für die Orientierung im Raum leistet. Guldin et al. hielten es für möglich, dass Area 7 des Makaken der Area 2v des Rhesusaffen entspricht (Guldin et al., 1992).

Darauffolgende Experimente an verschiedenen Affenspezies (*Macaca fascicularis* und *Saimiri sciureus*) ermöglichten Guldin und Grüsser die Identifikation des parieto-insulär vestibulären Kortex (PIVC) (Akbarian et al., 1988, Grüsser et al., 1990). In

1. Einleitung

den durchgeführten Tests zeigten 50% der PIVC-Neurone bei Einzelzellaufzeichnungen eine Antwort auf vestibuläre Reize, die übrigen Neurone antworteten auf optokinetische, visuelle oder somatosensorische Stimuli.

Im kortikalen Bereich der Area 3a des Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) konnten Odkvist et al. 1974 sowohl durch Ableitung evozierter Potentiale als auch mittels retrograder Tracer-Technik vestibuläre Projektionen nachweisen (Odkvist et al., 1974, Guldin et al., 1992). Bereits 1973 wurde dieses Areal von Schwarz et al. als somatosensorisches Projektionsfeld von Muskelspindelaferenzen des Hals- und Rumpfbereiches eingestuft (Schwarz et al., 1973). Etwa 30-50% der Neurone in diesem Bereich wurden durch Guldin und Grüsser vestibuläre Afferenzen zugeschrieben und mit dem Namen 3aNv („3a-neck-vestibular region“) versehen (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998). Aus Tracer-Experimenten schloss dieser Arbeitskreis, dass vestibuläre Afferenzen die Area 3aNv vor dem Areal PIVC erreichen, und hielten dies für eine erste Modulation im Sinne einer „feed-forward“-Projektion (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998).

Der parieto-insulär vestibuläre Kortex (PIVC), welcher in der Tiefe des Sulcus lateralis gelegen ist, sowie die im Sulcus centralis gelegene Area 3aNv als auch die Area 2v an der Spitze des Sulcus intraparietalis, stehen durch reziproke Verbindungen in engem Kontakt (Guldin und Grüsser, 1998, Akbarian et al., 1994).

Der Verbund dieser drei Hirnregionen PIVC, Area 2v und 3aNv wurde 1992 durch Guldin et al. anhand Experimenten am Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) als „innere kortikale vestibuläre Schaltzentrale“ für die Verarbeitung vestibulärer Informationen betreffend der Lage des Kopfes im Raum benannt (Guldin et al., 1992). Mittels elektrophysiologischer Ableitungen dokumentierte die Fachgruppe von Grüsser et al. 1998 den vestibulären Einfluss auf das „visuelle posteriore sylviane Areal“ (VPS), eine dem PIVC eng benachbarte optokinetische Region (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998). Circa 30 Prozent der sich dort befindlichen Neurone sind durch vestibuläre Stimuli modulierbar (Grüsser et al., 1990).

1. Einleitung

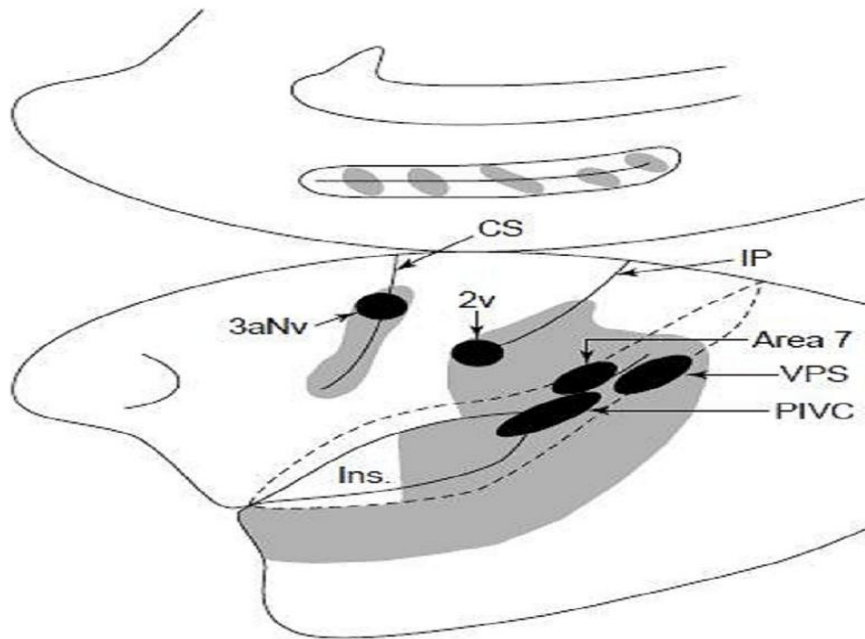


Abb.4: Vestibulär assoziierte Areale am Primatenkortex. Darstellung einer lateralen Hirnoberfläche mit aufgefaltetem Sulcus lateralis cerebri.

Grau schattierte Regionen zeigen jene Kortextareale, die bisher sowohl am Primaten als auch am Menschen beschrieben wurden. Schwarz markierte Bereiche repräsentieren Areale, in welchen vestibuläre Aktivität von verschiedenen Arbeitsgruppen nachgewiesen werden konnte. (CS = Sulcus centralis, IP = Sulcus intraparietalis, Ins. = Insel)

Zudem wurden kommissurale Nervenfaserverbindungen zwischen den Vestibulariskernen sowie dessen efferente Projektionen zum Hirnstamm durch die Analysen von Akbarian, Guldin und Grüsser untersucht (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998, Akbarian et al., 1993, Akbarian et al., 1994). Dabei fanden Sie Projektionen zum vestibulären Kernkomplex, welche die kortikalen Zentren möglicherweise direkt hinsichtlich vestibulospinaler, vestibulookulärer und optokinetischer Reflexe beeinflussen.

Überdies fiel eine Anbindung der im dorsolateralen präfrontalen Kortex gelegenen „premotor region 6“ an das kortikale Netzwerk auf. Das beschriebene Areal interagiert eng mit VPS und PIVC (Guldin et al., 1992) und vermittelt über Efferenzen zum Kernkomplex der Nuclei vestibulares vermutlich vestibuläre Reflexe (Akbarian et al., 1994). Durchgeführte Einzelzellaufzeichnungen am Rhesusaffen brachten die „premotor region 6“ und das frontale Augenfeld mit sakkadischen Augenbewegungen in Verbindung (Funahashi et al., 1991).

1. Einleitung

Die Areale „MT“ (mittlerer temporaler Kortex) und „MST“ (medialer superiorer temporaler Kortex), die beide im Bereich des dorso-superioren Temporallappens lokalisiert sind, haben eine wichtige Bedeutung bei der Erfassung von Eigen- und Fremdbewegungen (Andersen et al. 1999; Bremmer et al., 1999; DeYoe und van Essen, 1988; Maunsell und van Essen, 1983; Tanaka und Saito, 1989; Thier und Erickson, 1992). Die Region MST wird durch Expansions-, Rotations- und Kontraktionsbewegungen im kontralateralen Gesichtsfeld aktiviert. Dabei wird die jeweilige Bewegung von verschiedenen spezifischen Neuronenpopulationen detektiert, wodurch sowohl Objekt- als auch Eigenbewegung erfasst werden können (Tanaka und Saito, 1989; Tanaka et al., 1986; Graziano et al., 1996). Die Aktivität des kontralateralen Gesichtsfelds wird heute als Reaktion auf die Veränderung retinaler Muster durch Augenbewegungen interpretiert (Paolini et al., 2000). Darüber hinaus konnten tierexperimentell vestibuläre und okulomotorische Afferenzen belegt werden (Andersen et al. 1999; Duffy CJ, 1998).

1.4 Vestibulärer Kortex – Erkenntnisse am Menschen

Im Gegensatz zu den bereits vorliegenden tierexperimentellen Erkenntnissen sind die Kenntnisse zu homologen vestibulären Arealen des menschlichen Kortex derzeit nur unzureichend erforscht. Im nachstehenden Kapitel werden Ergebnisse aufgeführt, die durch verschiedene experimentelle Ansätze am Menschen belegt wurden.

Bereits im Jahre 1939 und 1954 führten Förster und Penfield an Epilepsie erkrankten Patienten intraoperativ die elektrische Reizung von vestibulär assoziierten Arealen durch (Duffy CJ, 1998; Foerster O, 1936; Penfield und Jasper, 1954). In beiden Experimentserien konnten im Patientenkollektiv komplexe visuelle Sinneseindrücke wie Nystagmen und Schwindel, aber auch einzelne Bewegungen hervorgerufen werden. Dabei korreliert die von Förster stimulierte Region im Sulcus intraparietalis am ehesten mit dem Areal 2v des Rhesusaffen, während das von Penfield und Jasper stimulierte, den Heschl'schen Querwindungen nahe gelegene Gebiet im Sulcus lateralis, am ehesten mit PIVC korrespondiert (Brandt T, Dieterich M, 1999). In diesem superior-temporalen Bereich, welcher als vestibuläres kortikales Areal (VCA) benannt und posterior des auditorischen Kortex lokalisiert ist, dokumentierte

1. Einleitung

der Arbeitsgruppe von Friberg et al. nach kalorischer Spülung mit warmem Wasser einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss mit Hilfe von SPECT und stellte aufgrund dieses Sachverhaltes einen Zusammenhang zu den Ergebnissen von Penfield und Jasper her (Friberg et al., 1985).

Zum Anderen gab die 1994 von Brandt et al. durchgeführte Läsionsstudie einen weiteren Anhaltspunkt für das Vorhandensein eines parieto-insulär vestibulären Kortex (PIVC) (Brandt et al., 1994). In dieser Untersuchung konnte an einer großen Zahl von Patienten mit einem Infarkt der A. cerebri media ein signifikantes, zumeist kontralaterales Kippen der subjektiven Raumachse festgestellt werden. Die durch Magnetresonanz- und Computertomographie gewonnenen Aufnahmen ergaben, dass sich der Schwerpunkt der aufgezeigten Läsionen, wie der parieto-insulär vestibuläre Kortex (PIVC), im Bereich des temporo-parieto-okzipitalen Übergangs (TPO) bzw. im Bereich der hinteren Inselregion befindet.

Zu Beginn der 90er Jahre folgten durch Bottini et al. positronenemissionstomographische Analysen nach kalorischer Stimulation des Vestibularorgans mit Eiswasser. Hierbei konnte ein erhöhter zerebraler Blutfluss (CBF) sowohl in der hinteren Inselregion wie auch im unteren primären sensorischen Kortex verifiziert werden. In Anlehnung an Grüsser (s.o.) wurden diese Areale zusammenfassend als humaner PIVC betrachtet (Bottini et al., 1994). Bei diesen Untersuchungen wurde keinerlei Hemisphärendominanz verzeichnet.

Hinweise auf das Vorhandensein eines humanen PIVC ergaben drei ergänzende Arbeiten unter galvanisch-vestibulärer Stimulation unter kernspintomographischer Bildgebung (fMRT) (Lobel et al., 1998; Bense et al., 2001; Bucher et al., 1998). Der dabei zwischen den Processus mastoidei fließende Stromimpuls führte zu einem signifikanten Nystagmus und einem Bewegungsgefühl. Außerdem konnte ein BOLD-Kontrast-Anstieg im Gebiet der hinteren Insel beobachtet werden.

1. Einleitung

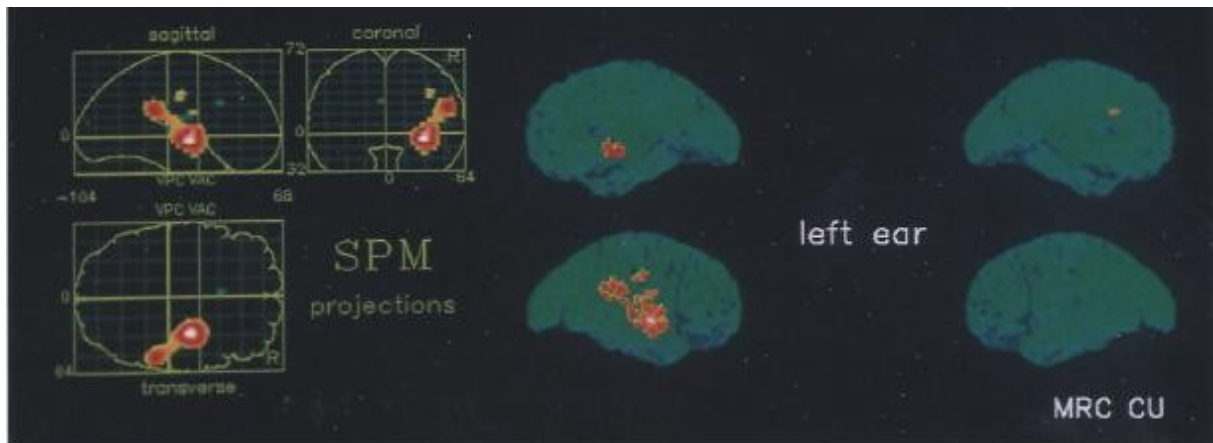


Abb.5: PET-Darstellung des Anstiegs des rCBF während vestibulärer Stimulation des linken Ohres mit Eiswasser.

Abbildung aus Bottini et al., „Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study“, Exp Brain Res 1994, S. 166

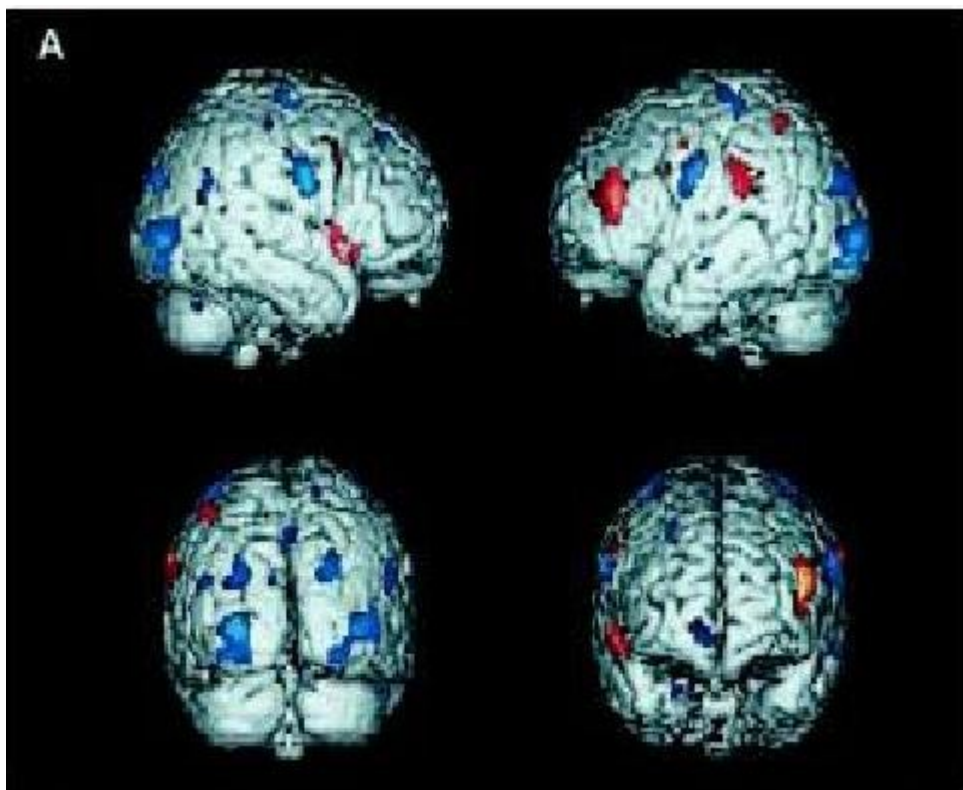


Abb.6: BOLD- Signalanstiege (Aktivierung = rot) und Signalabnahmen (Deaktivierung = blau) im fMRT während galvanisch vestibulärer Stimulation

Abbildung aus Bense et al., „ Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI)“ J Neurophys 2001, S. 896

1. Einleitung

Das Team von Lobel et al. konnte mit der erstmaligen Darstellung des gesamten „inneren vestibulären Zirkels“ beim Menschen –PIVC, Area 3aV und 2v nach Grüsser's Terminologie eingeschlossen- einen großen Erfolg verzeichnen (Lobel et al., 1998). In der im Frontallappen gelegenen „premotor region 6“ konnte ebenfalls ein BOLD-Kontrast-Anstieg aufgezeigt werden, wodurch ihr funktioneller Bezug zum humanen vestibulären System belegt wurde. Aufgrund der beidseitigen galvanischen Wirkung konnten jedoch auch bei dieser Studie keine Aussagen über eine Hemisphärenverteilung bzw. –Dominanz getroffen werden.

Durch die jüngste etablierte Methode zur Erforschung des humanen vestibulären Kortex, die kalorische Kalt- und Warmwasserspülung in Verbindung mit funktioneller Kernspintomographie (fMRT), konnte ein ähnliches Aktivierungsmuster aufgezeigt werden (Suzuki et al., 2001). Ein Anstieg des CBF zeigte sich hier in der rostralen Insel (PIVC), im intraparietalen Gyrus (Area 2v), im Gyrus temporalis superior sowie im Gyrus cinguli. Eine Aktivitätssteigerung im Sulcus centralis (entsprechend der Area 3aV) konnte jedoch nicht verifiziert werden. Aufgrund der Durchführung der Messungen und somit der getrennten Spülung beider Gehörgänge, erwies sich eine überwiegend kontralaterale Aktivierung mit rechtshemisphärischer Dominanz.

In zwei weiteren Studien wurde, ebenfalls unter Einbezug des fMRT, der Effekt optokinetischer Stimulation auf die kortikale Aktivität untersucht (Bense et al., 2001; Suzuki et al., 2001). Ferner beschrieben Dieterich et al. die Wirkung der Unterdrückung des optokinetischen Nystagmus (OKN) durch Fixation: Eine Aktivierung der hinteren Insel ging mit einer mangelnden Suppression des OKN einher. Auf dieser Tatsache beruht die Meinung der Arbeitsgruppe, dass die Aufgabe der Eigenbewegungswahrnehmung durch den parieto-insulär vestibulären Kortex (PIVC) nur eine untergeordnete Rolle spielt, dass jedoch eine enge Beziehung zwischen dem PIVC und okulomotorsichen Funktionen besteht.

Sunaert et al. stellten ebenfalls bei zahlreichen Probanden während visueller Bewegungsstimulation mittels eines „flowfield“-Stimulus einen erhöhten CBF in der posterioren Insel fest. Obwohl auch in dieser Studie der Bezug zum vestibulären System hergestellt wurde, beurteilten die Autoren –anders als in den bisher zitierten

1. Einleitung

Arbeiten- die dargestellte Region als visuelles posteriores sylvianes Areal (VPS) (Sunaert et al., 1999).

In einer 2003 veröffentlichten humanen PET-Studie versuchte das Forschungsteam um Dieterich et al. nähere Erkenntnisse bezüglich einer Hemisphärendominanz in der Verarbeitung vestibulärer Signale zu gewinnen. Während beidseitig getrennter kalorischer Stimulation konnten CBF-Anstiege in Regionen verzeichnet werden, die funktionell mit PIVC, VPS und der Area 6/7 in Zusammenhang gebracht wurden (Dieterich et al., 2003).

Die chinesische Forschergruppe von Zhi Whang et al. untersuchte 2007 in einer fMRT-Studie den genauen Mechanismus der Latenz des nach kalorischer Reizung auftretenden Schwindels (Wang et al., 2007). Zu diesem Zweck führten sie an 12 gesunden Probanden Kaltwasserspülungen des äußeren Gehörgangs bei einer Temperatur von 0°C durch. Als Resultat beobachtete die Arbeitsgruppe sowohl eine Reduktion des BOLD-Signals während der Stimulation mit kaltem Wasser als auch ein Ansteigen dessen mit Einsetzen des Schwindels im Bereich des supplementär motorischen Kortex (SMA), in den Arealen medialer temporaler Kortex (MT) und medialer superiorer temporaler Kortex (MST) und in der Region des visuellen posterioren sylvianen Areals (VPS). Somit gingen die Forscher von zwei Einflussfaktoren aus, die für das Verursachen von Schwindel verantwortlich sind und beschrieben diese als hemmende Kraft („inhibitory power“) und verursachende Kraft („promotive power“).

Dieterich und Brandt fassten im Jahre 2008 das gegenwärtige Wissen über vestibuläre Strukturen und ihre Funktionen zusammen, welches in jahrzehntelanger Forschung durch PET und fMRT- Studien während kalorischer und galvanischer vestibulärer Stimulation erlangt wurde. In ihrer Arbeit erfolgte in Anlehnung an diverse Studien die Zuordnung spezieller Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster zu funktionellen Defiziten bei Patienten mit akuten und chronischen peripher und zentral vestibulären Störungen (Dieterich M, Brandt T, 2008).

Die zentrale Rolle des Hirnstamms bezüglich Entstehung und Aufrechterhaltung der vestibulären Antwort bei bereits beendetem Stimulus wurde in einer 2009

1. Einleitung

veröffentlichten fMRT-Studie beschrieben (Marcelli et. al., 2009). In dieser Arbeit wurde ein kurzer kalorischer Stimulus von < 2s Dauer appliziert, der durchaus ausreichte, um kortikale Aktivierungen in der kontralateralen Inselrinde, im Thalamus, im Cerebellum und im Hirnstamm mittels der BOLD- Technik zu verzeichnen. Dabei konnte im Hirnstamm die höchste Amplitude und die längste Dauer bezüglich kortikaler Aktivierung -verglichen mit oben genannten Arealen- verzeichnet werden (siehe Abbildung 7). Dies könnte auf eine mögliche funktionelle Entkopplung zwischen kortikaler und subkortikaler Aktivität während vestibulärer Verarbeitung hindeuten.

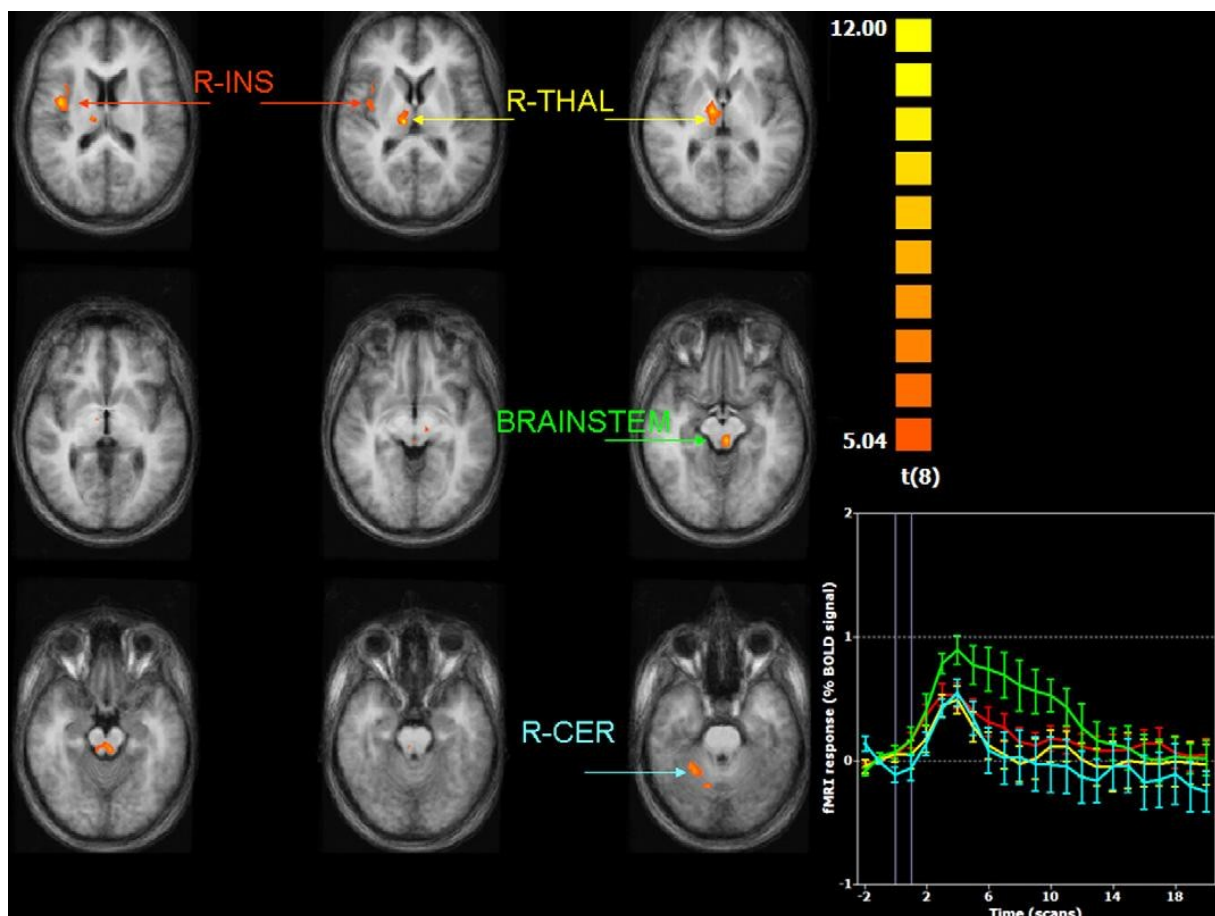


Abb.7: Darstellung räumlich und zeitlicher Aktivierungsmuster mit Hilfe der BOLD-Technik nach Applikation eines kurzen kalorischen Stimulus. Die vier aktivierten Areale sind farblich markiert. Die ereigniskorrelierte graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgte rechts unten. (Rot: rechte Insel [R-INS], Gelb: rechter Thalamus [R-THAL], Grün: Hirnstamm [BRAINSTEM], Blau: rechtes Cerebellum [R-CER])

Abbildung aus Marcelli et al., „Spatio-temporal pattern of vestibular information processing after brief caloric stimulation“, Eur J Radiol 2009, S. 314

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, mittels seitengetrennter kalorischer Reizung beider Gehörgänge unter Einsatz der funktionellen Kernspintomographie die kortikalen Areale des Menschen aufzuzeigen, die in die Verarbeitung vestibulärer Signale involviert sind, um somit zum Verständnis der komplexen Funktionalität des humanen vestibulären Systems beizutragen. Dazu soll erstmalig zur Auswertung das mathematische Verfahren aus dem Bereich der Signalverarbeitungstechnik, die sogenannte Independent Component Analysis (ICA), angewandt werden.

In Abwesenheit einer verlässlichen und bewährten Analyse-methode zielt diese Arbeit darauf ab, einen neuen Modellansatz zur Identifizierung vestibulärer kortikaler Areale und deren hämodynamischer Antworten zu etablieren.

Weiterführend sollen Aussagen über die Lokalisation kortikaler Areale getroffen werden können, deren neuronale vestibuläre Aktivität durch Stimulation des Nervus vestibularis mittels kalorischer Reizung simultan zum provozierten Nystagmus inhibiert bzw. provoziert werden.

Hierzu bedurfte es der Erstellung eines experimentellen Aufbaus, mit dem ermöglicht wurde, eine zuverlässige und möglichst artefaktfreie Reizung beider Gehörgänge durch Wasser unter magnetresonanztomographischen Bedingungen durchzuführen. Mit dem von uns durchgeführten Messverfahren und der für diese Methode entwickelten Apparatur strebten wir eine möglichst klare und eindeutige Zuordnung der aktivierten kortikalen Bereiche zu den bereits aus Tierexperimenten bekannten vestibulär assoziierten Kortexarealen an.

Zugleich sollen die ermittelten Daten Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen sein, deren Forschungsschwerpunkt sich mit der Erfassung multisensorisch vestibulärer Strukturen des Menschen sowie mit räumlichen Prozessen der Orientierung befasst.

3. Material und Methodik

3.1 Allgemeine Methodik

Um nicht nur eine Darstellung der neuronalen Netzwerke zu erreichen, sondern auch deren Aktivität darzustellen, wurde in dieser Studie die Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) angewandt.

In den folgenden Abschnitten werden die Grundlagen der verwendeten Methoden dargestellt. Bevor in Kapitel 3.2 auf die spezielle Methodik der einzelnen Versuche näher eingegangen wird, soll zunächst eine kurze Erläuterung der thermischen Erregbarkeitsprüfung und der zur Anwendung gekommenen Video-Okulographie erfolgen und anschließend auf die physikalischen und biophysikalischen Prinzipien funktioneller Bildgebungsverfahren eingegangen werden.

Der Ablauf der Messungen und die Datenauswertung im Einzelnen werden in Kapitel 3.2.3 präzisiert.

3.1.1 Die kalorische Stimulation

Das bedeutendste Verfahren zur Untersuchung des vestibulären Systems in der Praxis stellt die kalorische Reizung der äußeren Gehörgänge dar. Dabei werden beide Gehörgänge nacheinander durch einen thermischen Wasser- oder Lufteinstrom unterschiedlicher Temperatur gereizt. Vor der Kalorisation muss der Kopf der zu untersuchenden Person in Optimumstellung gebracht werden, d.h. im Liegen muss der Kopf um 30° angehoben werden, um die zu reizenden horizontalen Bogengänge vertikal auszurichten. Die kurzfristig induzierte Erwärmung bzw. Abkühlung der horizontalen Bogengänge löst dabei eine Bewegung der Endolymph aus, die sich je nach eingeströmter Temperatur in verschiedene Richtungen in Bewegung setzt und unterdessen das eigentliche Sinnesorgan, die Cupula, auslenkt. Je nach Auslenkungsrichtung der Cupula ändert sich das Ruheaktionspotential des Nervus vestibularis. Aufgrund der spiegelbildlichen Anordnung beider Labyrinth, ergeben sich für die praktische Prüfung der Vestibularorgane feste Abhängigkeiten für Reiztemperatur, Seite und Richtung des Nystagmus: Eine warme Reizung des

Gehörgangs ($>37^{\circ}\text{C}$) löst einen Nystagmus zur ipsilateralen Seite aus, Kaltreize ($<37^{\circ}\text{C}$) führen zu einem Nystagmus mit der Schlagrichtung kontralateral zur gespülten Seite.

3.1.2 Techniken zur Nystagmusregistrierung

Erstmalig wurde 1922 die Methode der elektrischen Nystagmographie (ENG) über die Registrierung von am Kopf fixierten Ableitungselektroden beschrieben (Schott E, 1922). Dabei ist das Auge als elektrischer Dipol zu betrachten: In der negativ geladenen Retina entsteht gegenüber der elektropositiven Kornea ein Potentialunterschied von ca. 1 mV. Somit kommt es bei jeder Augenbewegung zum Auftreten von Potentialschwankungen, da sich die Entfernung der Kornea zur ableitenden Elektrode an den definierten Hautpunkten ändert (Henriksson et al., 1970). Die Potentiale beider Dipole summieren sich dabei und können bei der konventionellen bitemporalen Ableitung mittels Streifenschreibern, wie sie aus der EKG-Registrierung bekannt sind, als ENG-Registrierkurven aufgezeichnet werden, wobei jede Augenbewegung definitionsgemäß eine andere Ausschlagrichtung zur Folge hat.

Da das korneo-retinale Potential diversen Schwankungen unterliegt, ist vor jeder ENG-Aufzeichnung eine Eichung erforderlich.

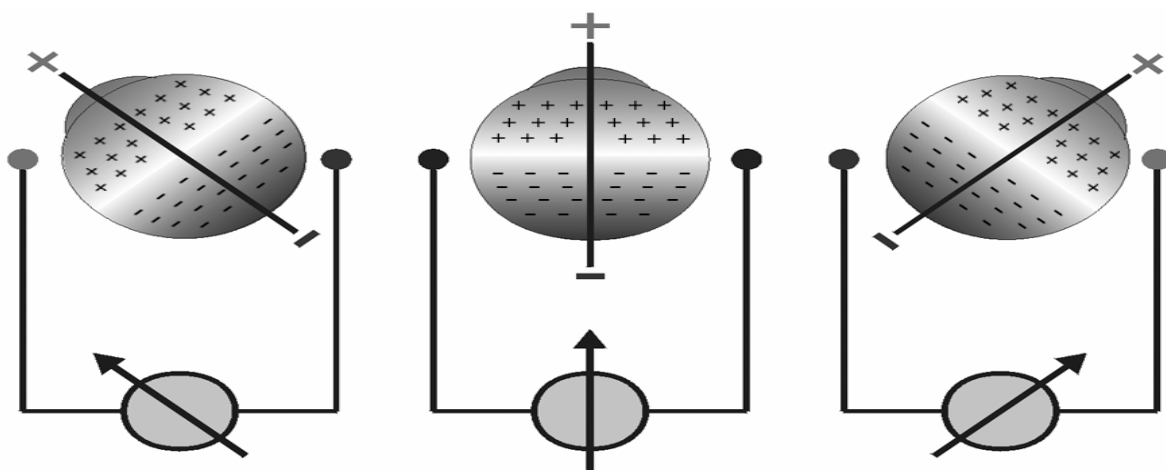


Abb.8: Ableitung des korneo-retinalen Potentials als Grundlage der Elektro-Nystagmographie. Abbildung aus „Kompendium der Gleichgewichtsdiagnostik in Klinik und Praxis“ von Dr.med. M. Enke und Dipl.Ing. G. Hortmann, herausgegeben von GN Otometrics GmbH & Co KG, 2003, S. 14

3. Material und Methodik

Eine modernere Methode zur Dokumentation und Verlaufskontrolle vestibulärer Erkrankungen stellt die Computer-Nystagmographie (CNG) dar, mit der nicht nur eine digitale Speicherung der aufgenommenen Signale, sondern auch eine automatische Auswertung der Augenbewegungen erreicht werden kann. Die Methode zur Ermittlung der Signale ist gleich der Methode der ENG, nur unterscheidet sich die CNG in der Verarbeitung der Signale durch ein Computerprogramm, welches eigenständig Nystagmen erkennt und deren Parameter analysiert.

Hinsichtlich der routinemäßigen Anwendung der Nystagmographie in Kliniken und Arztpraxen ermöglicht die Video-Nystagmographie (VNG) eine weitere starke Vereinfachung in der Handhabung sowie auch eine enorme Zeitersparnis. (Enke M, Hortmann G, 2003).

Unter Verdunkelung (zur Vermeidung der optischen Fixation) kann mit Hilfe von in eine Videobrille eingebauten Miniaturkameras die genaue Erfassung der Pupillenmitte erfolgen. Somit werden die einzelnen induzierten Augenbewegungen über digitale Bildverarbeitung registriert und fortlaufend dargestellt. Ebenso wie bei der CNG erfolgt die Analyse und Auswertung über ein spezielles Softwareprogramm. Zur sofortigen Befundung der Nystagmusreaktionen dient eine graphische Darstellung der Ergebnisse in Form von Diagrammen.

Durch den Einsatz dieser Technologie kann die Gleichgewichtsdiagnostik weiter deutlich verbessert werden, da horizontale und vertikale Blickrichtungen erfasst werden und Stör- und Muskelartefakte zuverlässig herausgefiltert werden. Somit liefert die VNG exakte Ergebnisse bei der Beurteilung schneller Augenbewegungen.

Allen hier beschriebenen Untersuchungstechniken gemeinsam ist, neben der Darstellung der Rohkurven, die Erfassung und Auswertung von Parametern, die für die Reliabilität und Validität am aussagekräftigsten sind. Hierzu zählen:

- Ermittlung der Gesamtamplitude
- Ermittlung der Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase (GLP) in °/s
- Ermittlung der Nystagmusfrequenz (Anzahl der Nystagmusschläge je 30 s)
- Gesamtdauer der Nystagmusschläge.

3. Material und Methodik

Dabei besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass die Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase (GLP) der Parameter ist, der die größte Korrelation mit der Reizstärke aufweist (Buys E, 1924; Dohlmann G, 1925). Ebenso korreliert die Nystagmusfrequenz mit der Intensität des vom Untersuchten empfundenen Schwindels. Die Gesamtamplitude ist ein Maß für die Anzahl der vom Probanden empfundenen Umdrehungen (Enke M, Hortmann G, 2003). Die Gesamtdauer der kalorischen Nystagmusreaktion wird standardmäßig in der Auswertung aufgeführt, allerdings spielt dieser Parameter nur noch eine untergeordnete Rolle, da er aufgrund moderner Auswertungstechniken fast völlig an Bedeutung verloren hat (Enke M, Hortmann G, 2003).

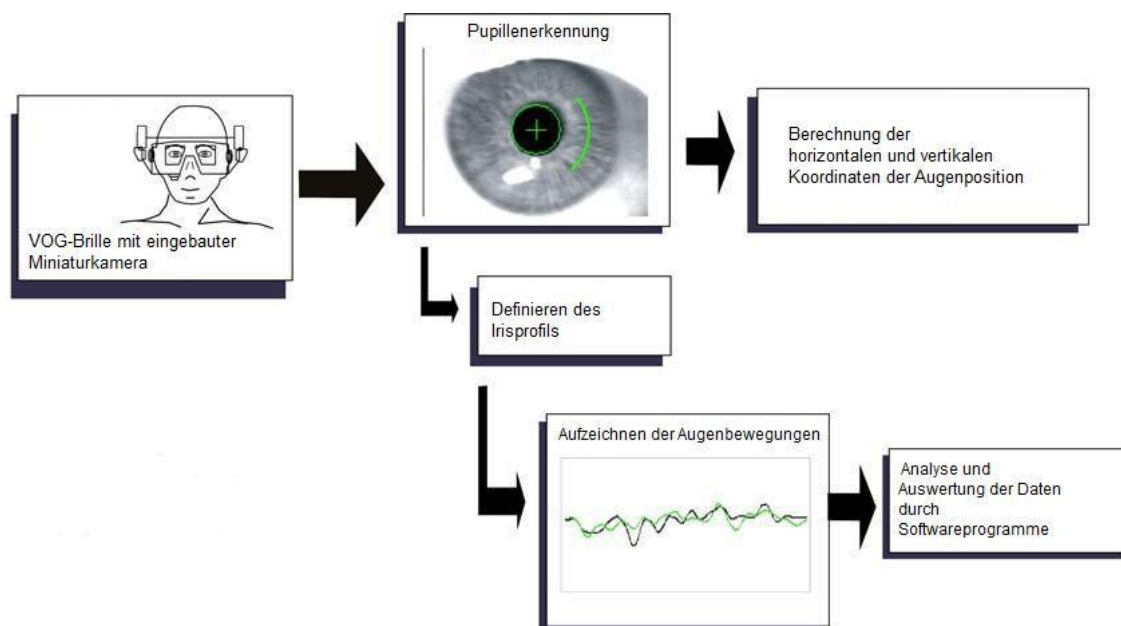


Abb.9: Das Prinzip der Video-Okulographie.

Abbildung modifiziert nach Dr.med. Katrin Waltmann, „Die Dreidimensionalität der okulomotorischen Reizantwort bei thermischer Prüfung des Gleichgewichtsorgans unter besonderer Berücksichtigung der tonisch torsionalen Deviation“ (Dissertation), Medizinische Fakultät Charité Berlin, 2004, S. 29

3. Material und Methodik

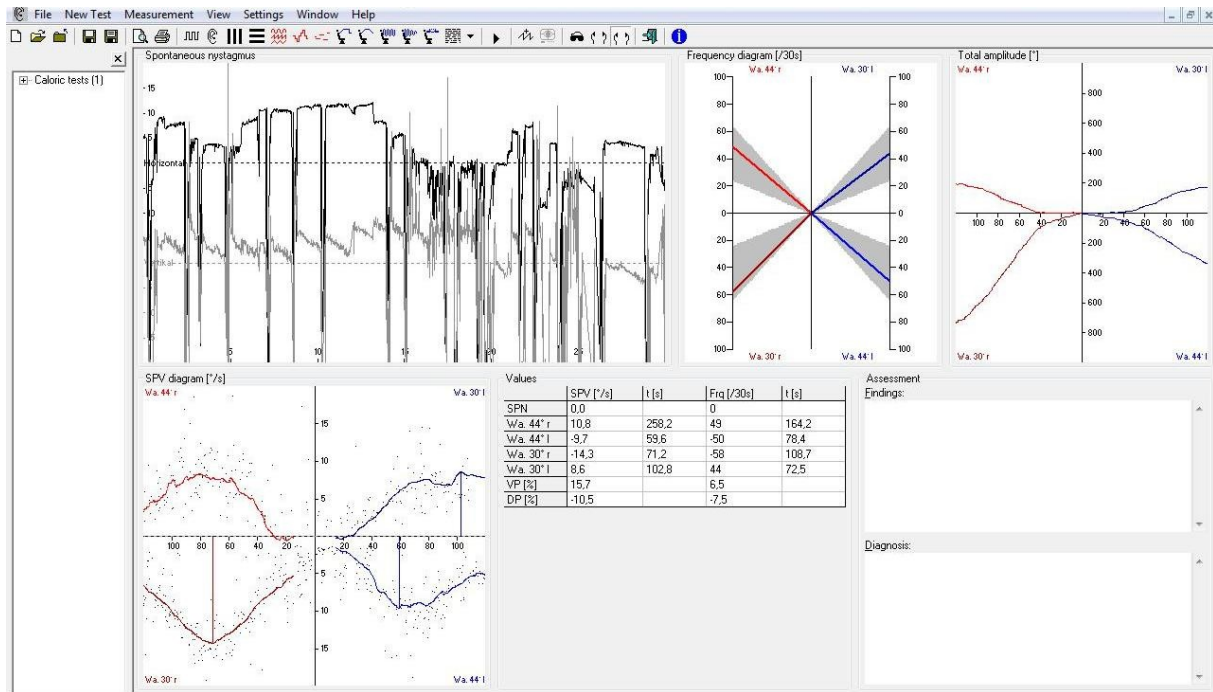


Abb.10: CNG-Analyzer Fenster. Darstellung der horizontalen und vertikalen Augenbewegungen (links oben), des Schmetterlingkalorigramms nach Claussen (Mitte oben), der Gesamtamplitude (rechts oben) und der Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase (SPV= slow phase velocity) in °/s (links unten)

3.1.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie

Verfahren, die eine nicht-invasive Bildgebung ermöglichen, können fundamental in zwei Systeme unterteilt werden: (1) elektromagnetische Techniken, wie z.B. die Elektroenzephalographie (EEG) und die Magnetenzephalographie (MEG), welche beide eine hohe zeitliche, jedoch nur eine beschränkte räumliche Auflösung vorweisen, und (2) Verfahren, die vaskulär-metabolische Veränderungen ermitteln, zu denen die Positronenemissionstomographie (PET) und die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) zugerechnet werden. Die Arbeitsweise dieser Systeme beruht auf einer Interaktion des Energiestoffwechsels und des Blutflusses mit neuronaler Aktivität (Roy C, Sherrington C, 1890). Ein erheblicher Vorteil dieser Methodik im Vergleich zu elektrophysiologischen Verfahren besteht in einer guten räumlichen Auflösung und einer präzisen Zuordnung anatomischer Strukturen.

Bereits 1946 entdeckten die Physiker Felix Bloch und Edward Mills Purcell die Kernspinresonanz, auf deren Grundlage die klinisch etablierte konventionelle

3. Material und Methodik

Kernspintomographie fußt (Bloch F, 1946; Purcell et al., 1946). Anfang der 90er Jahre folgte dann der Einsatz der funktionellen Kernspintomographie (fMRT), die als alternatives Bildgebungsverfahren zur strahlenbelastenden Positronenemissionstomographie (PET) etabliert werden konnte. Als bedeutendste fMRT-Methode herrscht derzeit die Blood-oxygen-level-dependent-Technik (BOLD) vor (Villringer A, Dirnagel U, 1995), bei der aufgrund der vorliegenden neurovaskulären Kopplung und der damit verbundenen Veränderungen der Blutoxygenierung auf die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels verzichtet werden kann.

Neben den funktionellen Sequenzen werden in fMRT-Studien gewöhnlich auch immer rein anatomische Messungen durchgeführt, da durch grafische Überlagerung (Alignment/Realignment) der anatomischen Bilder mit den funktionellen Daten eine wesentlich deutlichere topographische Lokalisation aktivierter Hirnareale möglich ist. Als Referenz dienen die in der klinischen Diagnostik etablierten hochauflösenden T1-gewichteten Sequenzen, die eine gute Differenzierung von weißer und grauer Substanz ermöglicht.

3.1.3.1 Biophysikalische Grundlagen

Die Anwendung der Magnetresonanztomographie nutzt den Drehimpuls magnetresonanzaktiver Atomkerne des menschlichen Körpers. Unter "Kernspin" versteht man den Netto-Eigendrehimpuls von Atomkernen um ihre Längsachse. Dabei kommt dem Atomkern des Wasserstoffs, der ein Hauptbestandteil des menschlichen Körpers ist, die bedeutendste Position zu, da Wasserstoff die beste Signalintensität des menschlichen Körpers liefert (Schild H, 1997). Wird die zu untersuchende Person in ein starkes statisches Magnetfeld gebracht, so richten sich die Kernspins im Magnetfeld entlang der Magnetlängsachse aus. Der Großteil der magnetischen Momente folgt einer parallelen Ausrichtung, also in Richtung des Magnetfeldes, ein kleinerer Teil weist eine antiparallele Ausrichtung auf. Der Überschuss an parallel ausgerichteten Momenten wird als Longitudinalmagnetisierung bezeichnet (Schild H, 1997).

Während einer Kernspinmessung wird durch ein von außen gepulstes, eingestrahltes, hochfrequentes elektromagnetisches Feld (sogenannter

3. Material und Methodik

Radiofrequenzpuls, RF-Impuls), welches senkrecht zum statischen Magnetfeld ausgerichtet ist, erreicht, dass die Atomkerne Energie absorbieren.

Die Einstrahlung von Radiofrequenz bewirkt dabei die Induktion einer Schwingungsresonanz bestimmter Atomkerne, welche die Auslenkung eines Anteils der Protonen aus ihrer ursprünglichen Richtung zur Folge hat. Nach wenigen Sekunden kehren die Protonen in ihre Ausgangslage zurück. Der detektierbare Hochfrequenzimpuls wird Resonanz genannt. (Schild H, 1997).

Die Magnetfeldstärke und die zu untersuchende Kernart (meist Wasserstoff) bestimmen die für die Resonanz notwendige Frequenz des gepulsten Radiosignals. Diese Frequenz wird auch als Larmorfrequenz bezeichnet. Die Auslenkung der Spins kann, je nach eingestrahlter Energie, unterschiedlich groß sein (Amplitude des Anregungsimpulses). Somit kann die ursprüngliche Längsmagnetisierung verkleinert, ausgelöscht oder sogar umgepolt werden. Dabei entsteht eine Querkomponente der Magnetisierung, die auch als „Transversalmagnetisierung“ bezeichnet wird.

Wird der Anregungsimpuls abgeschaltet, kommt es zur „Longitudinalrelaxation“ oder auch „Spin-Gitter-Relaxation“: Die Spins der Protonen kehren wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Die vorher zugeführte Energie in Form von elektromagnetischen Strahlen, welche zur Anregung der Wasserstoffatomkerne geführt hat, wird an die Umgebung abgestrahlt. Die beim Übergang von einem höheren zu einem niedrigeren Energiezustand abgegebene Energie wird durch die Empfängerspule realisiert und als elektrisches Signal aufgezeichnet. Diese Resonanzsignale werden schließlich mit Hilfe eines Computers zu einem zwei- bzw. dreidimensionalen Schnittbild zusammengesetzt. Durch die Anwendung der beiden Relaxationszeiten T_1 und T_2 existieren zwei unterschiedliche Prinzipien der Beschreibung der Dauer des Resonanzsignals: Die Relaxationszeit T_1 beschreibt die Zeitspanne von der Gabe des Hochfrequenzimpulses bis zum Zeitpunkt der Rückkehr der Protonen in die Ausgangslage. Als T_2 bezeichnet man den Kohärenzverlust des Resonanzsignals (Schild H, 1997).

Das hier wiedergegebene Verfahren ermöglicht durch die unterschiedliche Wasserstoffverteilung verschiedener Gewebe und der unterschiedlichen Wechselwirkung der Wasserstoffatome mit ihrer Umgebung eine direkte Darstellung der Weichteilgewebe mit hohem Kontrast.

3. Material und Methodik

Durch spezifische Schaltung von Schichtselektionsgradienten (d.h. Magnetfelder variabler Schichtdicke und Position), wird eine Bildebene erzeugt, die die Grundlage der Ortskodierung bildet.

Um eine optimale Bildgewinnung und einen möglichst hohen Bildkontrast zu erreichen, setzt man eine Fülle von Pulssequenzen ein, um die verschiedenen T1- und T2- Relaxationszeiten der jeweils zu untersuchenden Gewebe zu betonen.

Bei den für die funktionelle Kernspintomographie weitreichend gebräuchlichen Pulssequenzen wird der mit der Zeitkonstante $T2^*$ bezeichnete Zerfall der Transversalmagnetisierung durch Ein- und Ausschalten von Gradientenpulsen kodiert, um wiederum eine Ortskodierung der Bildebene zu ermöglichen. Nach zahlreichen verschiedenen Schaltungsverläufen steht dann eine ausreichende, in Anlehnung an die Fourieroptik als k-Raum bezeichnete Datenmatrix für ein MRT-Bild zur Verfügung (Stehling et al., 1995).

Die für diese Arbeit verwendeten Sequenzen werden unter Punkt 3.2.4 genauer erläutert.

3.1.3.2 Echo-planar-imaging

Dieses Messverfahren der MR-Bildgebung eignet sich besonders gut zur Abbildung der Hirnaktivität. Mit dieser schnellen Methode ist es möglich, ein Bild in weniger als 100 ms zu erstellen (Mansfield P, 1977). Nach einer einzigen HF-Anregung wird die zur Verfügung stehende Transversalmagnetisierung zur Erzeugung mehrerer MR-Echos genutzt (Stehling et al., 1995). Allerdings ist die räumliche Auflösung der EPI-Sequenzen eher gering.

3.1.3.3 Die vaskulär-metabolische Kopplung und das BOLD- Signal

Um funktionelle Datensätze interpretieren zu können, die mit vaskulär-metabolisch basierten Techniken erhoben wurden, besteht die Notwendigkeit des Verstehens der Beziehung zwischen neuronaler Aktivität und vaskulären bzw. metabolischen Parametern.

3. Material und Methodik

Vilringer und Dirnagel belegten mit Ihrer Forschungsarbeit, dass elektrische, vaskuläre und metabolische Parameter miteinander gekoppelt sind (Vilringer A, Dirnagel U, 1995). Bewiesen wurde, dass aus einer Zunahme neuronaler Aktivität auch eine Zunahme des Energieverbrauchs resultiert und es dadurch wiederum zu einer Steigerung des lokalen zerebralen Blutflusses kommt (Roy C, Sherrington C, 1890). Der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) nimmt dabei stärker zu, als der Sauerstoffverbrauch, woraus eine lokale Hyperoxygenierung resultiert. (Fox PT, Raichle ME, 1986; Fox et al., 1988).

Dieses Überangebot an Sauerstoff stellt somit die physiologische Grundlage des sog. BOLD-Effektes bei funktioneller Aktivierung dar: Kommt es während einer fMRT-Messung zur Aktivierung von verschiedenen Gehirnregionen, steigt der Metabolismus dieser Areale an, was bedeutet, dass mehr oxygeniertes Hämoglobin in die betreffende Hirnregion gelangt und dabei gleichsam die Konzentration an deoxygeniertem Hämoglobin abnimmt (Malonek C, Grinvald A, 1996), (Wenzel et al., 1996) (Abbildung 11). Der Abfall von deoxy-Hb zum Zeitpunkt der Hirnaktivierung äußert sich in einer erhöhten Signalintensität. Um diese Region anschließend aus der Veränderung des MR-Signals zu bestimmen, werden diverse Signalverarbeitungsmethoden verwendet. Die Abhängigkeit der MR-Signale vom Oxygenierungsstatus des Hämoglobins konnte erstmals 1990 von den Autoren Ogawa et al. dargelegt werden, welche der o.g. Bildgebungstechnik den Namen „Blood oxygen level dependent (BOLD-Kontrast) gaben (Ogawa et al., 1990; Ogawa et al., 1993).

3. Material und Methodik

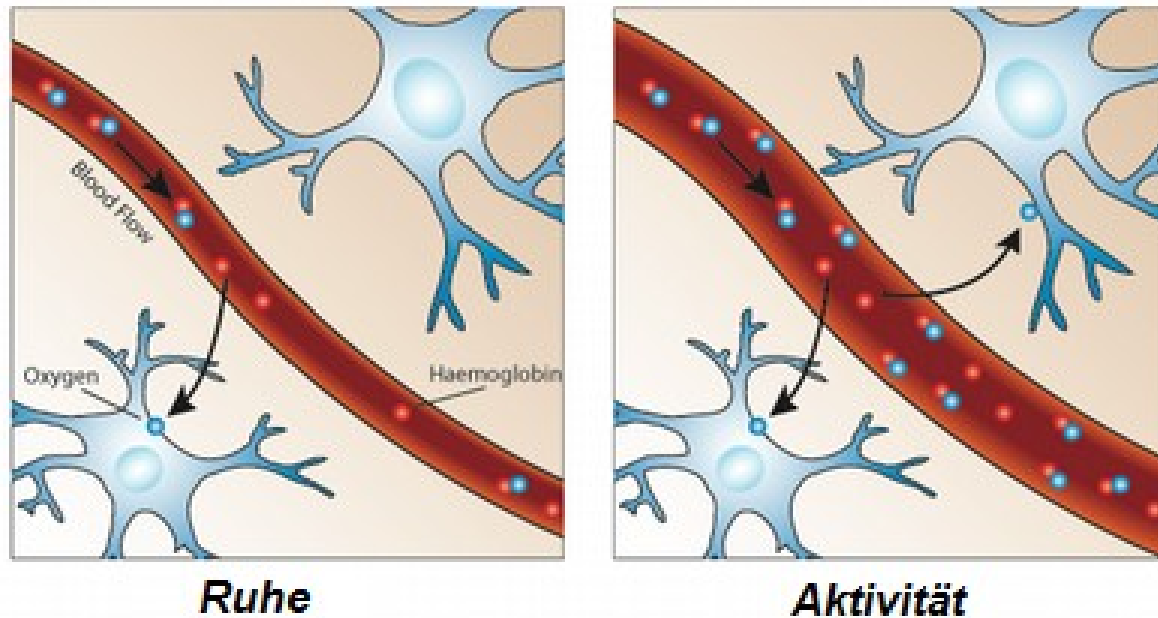


Abb.11: Die Grundlage des BOLD-Effekts: Unter Ruhebedingungen überwiegt der Anteil des deoxygenierten Hämoglobins (siehe linke Abbildung). Kommt es jedoch zu einer Aktivierung verschiedener Gehirnareale, so sinkt der Anteil des deoxy-Hbs ab, welches eine gesteigerte Signalintensität im MRT zur Folge hat.

Abbildung aus „What does fMRI measure?“, FMrib Centre, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford (www.fmrib.ox.ac.uk)

3.1.3.4 Die ICA und die Anwendung dieses Verfahrens im fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit, mittels des BOLD-Effektes Durchblutungsänderungen, die auf neuronaler Aktivität beruhen, erkennbar zu machen. Jedoch ist der zu verzeichnende Signalanstieg in den jeweils betroffenen Hirnarealen oft nur mäßig ausgeprägt und liegt nahezu im gleichen Größenbereich wie das Hintergrundrauschen. Um das Vorhandensein des Signalanstiegs beweisen zu können, sind fMRT-Experimente meist so aufgebaut, dass sich Stimulations- und Ruhebedingungen mehrmals wiederholen, um so das verursachte Signal vom Hintergrundrauschen zu separieren.

Bei der Auswertung von fMRT-Experimenten werden sog. „Voxel“ detektiert. Ein Voxel ist ein Volumenelement in einem dreidimensionalen Raum. Bei der zur Auswertung meist verwendeten Anwendung von hypothesengeleiteten Verfahren können nur aktivierte Voxel detektiert werden, die nach einem bereits vorhersagbaren Antwortschema auf den präsentierten Stimulus reagieren. Bei der

3. Material und Methodik

bereits bekannten Antwort handelt es sich um die sogenannte hämodynamische Antwortfunktion (haemodynamic response function, HRF). Diese kann als zeitliches Modell der Aktivierung verstanden werden, welche nach der Darbietung eines Stimulus in einer Hirnregion auftritt (Heeger DJ, Ress D, 2002).

Viele Softwareprogramme (Toolboxen), wie z.B. Brain Voyager oder SPM, die zur statistischen Beurteilung funktioneller Messdaten eingesetzt werden, arbeiten gewöhnlich abhängig vom jeweils genutzten, festgelegten Versuchsparadigma und dem zu untersuchenden neurologischen Gebiet mit nur einer Standard-HRF und deren Ableitungen.

Jedoch ist es durchaus denkbar, dass es bei vielen Versuchen in einzelnen aktivierten Hirnregionen zu einer Differenz von der gewöhnlichen Standard-HRF, beispielsweise hinsichtlich Latenz des Auftretens, kommt.

Aktivierungen mit stark von der Standard-HRF abweichendem Verlauf werden von klassischen Auswertungsverfahren ggf. nicht detektiert. Die Independent Component Analysis (ICA) ist eine Applikation, mit welcher Signale aus einem Datensatz selektiert werden können, ohne dass die zeitlichen Verläufe dieser Signale von vornherein bekannt sind. Dabei werden aktivierte Hirnareale herausgefiltert, ohne a priori eine Vermutung für die erzeugte hämodynamische Antwort zu haben. Diese Areale korrelierter Voxelaktivität zeigen so funktionell verbundene Hirnregionen auf, ohne diese vorher zu kennen. Verglichen mit SPM ist die Methode der ICA sensitiver im Detektieren aktiver Hirnregionen und erfordert weniger Eingabeparameter, um die funktionellen Daten verarbeiten zu können (Chung-I Huang et al., 2008).

Im Rahmen von fMRT-Studien sind die aufgenommenen Signale eine Menge aus Signalen von allen Teilen des Hirns. Um dieses Signalgemisch in seine Ursprungssignale auftrennen zu können, hat sich die ICA erfolgreich als Datenanalysetechnik etabliert.

Um die Funktionsweise dieser Technik zu verstehen, wird oft das „Cocktailparty-Phänomen“ zur Erklärung herangezogen (Hyvärinen A, 2001):

Man nehme an, es befinden sich mehrere Personen in einem Raum. Alle diese Personen reden simultan. Im Raum befinden sich verschiedene Mikrophone, die in unterschiedliche Richtungen gehalten werden. Die aufgezeichneten Signale der Mikrophone sind Mischungen aus verschiedenen Stimmen. Es geht nunmehr darum,

3. Material und Methodik

anhand dieser Aufnahmen die individuellen Stimmen diverser Personen zu identifizieren.

Durch Einsatz der ICA ist es also möglich, von der HRF abweichende Signale in fMRT-Experimenten zu identifizieren. Diese Methode der Auswertung wurde bereits in zahlreichen Untersuchungen erfolgreich angewandt. Ursprünglich wurden Magnetenzephalographiedaten mit diesem Analyseverfahren ausgewertet (Vigário et al., 1998). Auch in diversen fMRT-Experimenten fand diese Praktik bereits Anwendung (McKeown et al., 1998; Seifritz et al., 2002), allerdings wurde bis dato noch nicht im Zusammenhang mit einem vestibulären Versuchsdesign im fMRT von der ICA Gebrauch gemacht.

3.2 Spezielle Methodik

3.2.1 Probanden

In der hier vorliegenden Arbeit wurden an 13 gesunden Probanden im Alter von 22 bis 55 Jahren sowohl CNG- als auch fMRT-Messungen unter kalorisch vestibulärer seitengetrennter Stimulation beider Gehörgänge durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre. Alle an der Studie teilgenommenen Probanden, 7 männliche und 6 weibliche Probanden, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund, kreislaufstabil und wiesen keine neurologische, psychiatrische oder HNO-ärztliche Krankengeschichte auf. Ebenso litt keiner der freiwilligen Teilnehmer unter einer bekannten Erkrankung des Innenohres, einer Klaustrophobie oder besaß ferromagnetische Implantate. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass -entsprechend der Edinburgh Handedness Inventory- alle Versuchsteilnehmer dieser Studie Rechtshänder waren (Oldfield RC, 1971).

Vor der eigentlichen fMRT-Messung wurde in der HNO-Klinik per Ohrmikroskopie eine Pathologie des Gehörganges, des Trommelfelles oder des Mittelohres ausgeschlossen. Des Weiteren erfolgte mit jedem Versuchsteilnehmer ein video-okulographischer Vorversuch in der Funktionsabteilung der HNO-Klinik nach klinischen Standards (Walther LE, 2007). Lagen in diesen Voruntersuchungen keine Pathologien bei den Probanden vor, wurde anschließend die magnetresonanztomographische Untersuchung geplant.

Einleitend fand vor jeder fMRT-Messung ein ausführliches Aufklärungsgespräch sowohl durch den Versuchsleiter als auch durch den während der Messung anwesenden Radiologen über die Durchführung der Messung, sowie über mögliche Komplikationen und Risiken statt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Untersuchungen. Ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena lag vor.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission erfolgten Probeläufe mit Probanden außerhalb des MRTs, um den Versuchsaufbau ggf. optimieren zu können und diesen auf Funktionstüchtigkeit zu prüfen. Daran schlossen sich Probemessungen mit Probanden im Tomographen ohne laufenden Scanner an, um das Gerät auf Sicherheit zu erproben.

3.2.2 Versuchsaufbau

Die in dieser Studie angewandte vestibuläre Stimulation erfolgte in Anlehnung an die etablierten klinischen Standards durch die thermische Reizung des äußeren Gehörgangs mit Wasser.

Dafür wurde ein dünner Silikonschlauch im äußeren Gehörgang platziert. Der Zulauf des Wassers erfolgte über Silikonschläuche, die im Nebenraum an ein thermisches Reizgerät (Variotherm, Fa. Atmos) angeschlossen wurden, über den die Temperraturregulierung erfolgte. Die Regulation der Durchflussmenge erfolgte mittels pneumatisch bedienbarer metallfreier Ventile, die vom Kontrollraum des MRT aus gesteuert wurden.

Um eine zuverlässige Analyse der Augenbewegungen während der Spülungen zu erhalten, erfolgte vor der Messung das Positionieren von jeweils 4 Klebeelektroden auf vorgesehene Ableitpunkte im Gesicht der Probanden (Abbildung 13). Die Aufzeichnung der Augenbewegungen erfolgte kontinuierlich über die gesamte Dauer des Versuchs mit dem für MRT-Messungen zugelassenen EEG-Verstärker Brain Amp MRplus (Brain Products GmbH, Stockdorfer Straße 54, 81475 München). Um eine möglichst genaue ENG-Ableitung zu erhalten, fand vor Beginn der MRT-Messung die Kalibrierung der Elektroden mithilfe des Steuersoftwareprogramms Brain Vision Recorder Version 1.10 statt. Nach dem Entfernen von MR-Artefakten wurden die erfassten Daten offline mit selbiger Software ausgewertet. Die Anzahl der Nystagmen wurde manuell ausgezählt.

Vor Beginn der Untersuchung wurde jeder Versuchsteilnehmer mit der Klingel vertraut gemacht, um in Notfällen die Untersuchung abbrechen zu können. Den Teilnehmern wurde ein eigens hergestellter Gehörschutz mit Schaumgummilippen über die Ohren gesetzt, der einerseits als Lärmschutz fungierte und andererseits dazu diente, austretendes Wasser aufzufangen und über angeschlossene Schläuche abzuleiten. Die Probanden wurden in Rückenlage im Tomographen gelagert. Hygroskopische Unterlagen dienten der Positionierung des Kopfes, um eine optimale Stellung der zu reizenden horizontalen Bogengänge zu erzielen. Vor Aufsetzen der Kopfspule wurde bei jedem Versuch die Funktionstüchtigkeit der zu- und ableitenden Schläuche überprüft.

3. Material und Methodik



Abb.12: Foto des MRT-Gerätes mit dem Versuchsaufbau

A: MR-Tomograph, B: Kopfhörer, C: Plastikschauch für Wasserablauf, D: Lagerungskissen, E: Notklingel, F: dünner Silikonschlauch zum Platzieren im Innenohr, G: isolierter Schlauch für Wasserzulauf, H: Verbindungselement zum Nebenraum



Abb.13 links: Vorbereitung eines Probanden: Positionieren der Klebeelektroden zur Ableitung der Augenbewegungen



Abb. 13 rechts: thermisches Reizgerät im Nebenraum mit Bedienelementen für Temperatur und Dauer des zu applizierenden Reizes. Sichtbar ist ebenfalls das Verbindungselement zum Scannerraum

3.2.3 Versuchsparadigma und Datenakquisition

Alle Untersuchungen wurden an einem 3.0 Tesla Magnetom Trio A Tim System (Siemens Erlangen, Deutschland) am Universitätsklinikum Jena durchgeführt, um funktionelle T2*-gewichtete EPI-Aufnahmen und transaxiale T1-gewichtete strukturelle Aufnahmen aufzuzeichnen. Die Akquisition der strukturellen und funktionellen Aufnahmen erfolgte am gleichen Messtag.

Jeder der Probanden befand sich insgesamt 45 Minuten im Scanner. Davon wurden die ersten 13 Minuten für die Durchführung diverser Planungssequenzen benötigt:

Um eine Übersichtsaufnahme aller einbezogenen Kopfregionen in sagittaler, axialer und koronarer Ebene zu erhalten, wurde zu Beginn einer jeden Untersuchung ein Scout gefahren. Danach erfolgte das sog. Shimmen, welches dem Homogenisieren des Magnetfeldes dient. Dieser Vorgang ist vor allem in der funktionellen MRT von großer Wichtigkeit, da EPI-Sequenzen sehr anfällig für Feldinhomogenitäten sind.

Daran anschließend erfolgten die strukturellen Messungen. Wir bedienten uns dafür der sog. magnetization prepared rapid gradient-echo (MPRAGE): Eine hochauflösende 3-dimensionale T1-gewichtete Aufnahmetechnik, welche dazu dient, die Darstellung kleiner anatomischer Strukturen zu verbessern (Voxelgröße 1 mm x 1 mm x 1 mm).



Abb.14: Lagerung des Probanden mit vollständiger Verkabelung vor dem Einfahren in den Scanner zum Durchführen der Messungen

3. Material und Methodik

Im Anschluss daran fand die eigentliche funktionelle MRT-Messung mit Durchführung der kalorischen Stimulation statt. Die Reihenfolge der kalorischen Stimulation resultierte aus den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen, Neurootologen und Otologen (ADANO), wie es auch bei den CNG-Messungen Anwendung fand:

Reihenfolge der Spülung	Temperatur	Richtung des ausgelösten Nystagmus bei Gleichgewichtsgesunden
1	37 ° C rechts	Kein Nystagmus
2	37 ° C links	Kein Nystagmus
3	44 ° C rechts	Nystagmus nach rechts
4	44 ° C links	Nystagmus nach links
5	30 ° C links	Nystagmus nach rechts
6	30 ° C rechts	Nystagmus nach links

Tabelle 1: Reizparameter und deren Reihenfolge für die konventionelle kalorische Prüfung in Übereinstimmung mit den Leitlinien der ADANO, modifiziert aus „Der Gleichgewichtssinn. Neues aus Forschung und Klinik. 6. Hennig Symposium“. Springer Verlag Wien/New York, 2007)

Die funktionellen Daten wurden in 2 EPI-Durchläufen mit jeweils 613 Aufnahmen erfasst. Die jeweils ersten 13 Aufnahmen einer EPI-Messung wurden aufgrund von Inhomogenitäten im Bildsignal verworfen. Ein Datensatz umfasst 40 transaxiale Schichten. Zur Bildgewinnung wurden das gesamte Cerebrum sowie das Cerebellum einbezogen (Voxelgröße 3 mm x 3 mm x 3 mm, TR 3 s, TE 35 ms).

Während der gesamten Messzeit wurden insgesamt 6 Reize appliziert, sodass jeder Gehörgang nach obigem Schema drei Mal stimuliert wurde. Jeder Stimulus wies eine Dauer von 30 s auf. Die Durchflussmenge betrug je Spülung 150 ml Wasser. Über die Gesamtdauer der Messungen innerhalb des Tomographen wurden die teilnehmenden Personen instruiert, die Augen geschlossen zu halten. Damit sollte Artefakten und der Suppression des Nystagmus durch Fixation entgegen gewirkt werden. Da es während Gleichgewichtsuntersuchungen eines wachen Bewusstseins bedarf, wurden die Probanden aufgefordert, fortlaufend Rechenaufgaben zu lösen, um so einerseits ein gleichmäßig hohes Vigilanzniveau zu halten, und um andererseits die vegetative Komponente, verursacht durch den Schreck des plötzlich einströmenden Wassers, zu minimieren.

3. Material und Methodik

Für die funktionelle Untersuchung im Tomographen wählten wir folgendes Versuchsparadigma: Die erste kalorische Reizung erfolgte nach Abschluss der MPRAGE-Sequenz (nach ca.13 Minuten). Auf jede Spülung folgte eine Ruhephase von 4 Minuten und 30 Sekunden. Die Länge der Ruheperiode wählten wir, um nach Abschluss der Reizantwort eine vollständige Erholung des vestibulären Systems zu erreichen.

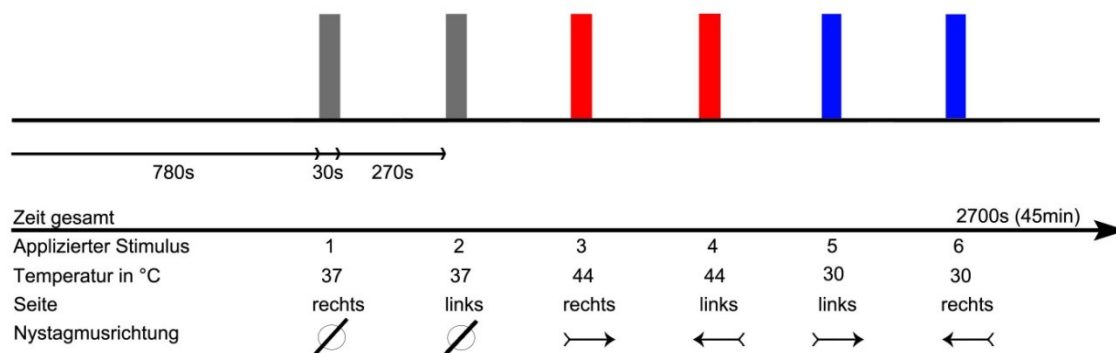


Abb. 14: Versuchsparadigma der vestibulären kalorischen Stimulation

3.2.4 Datenverarbeitung

Nach Abschluss der fMRT-Messungen wurden die gewonnenen Datensätze auf dem MR-Rechner gemäß den DICOM-Standards konvertiert, gespeichert und anschließend auf externe Rechner unserer Forschungsgruppe transferiert.

Um die in einer fMRT-Studie zugrunde liegende Fragestellung (In welchem relativem Ausmaß ist eine Hirnregion an der Verarbeitung einer bestimmten Aufgabe beteiligt?) zu beantworten, müssen bei der Analyse der Datensätze folgende Aspekte mit einbezogen werden: a) die Auswirkung des experimentellen Paradigmas auf das BOLD-Signal und b) die Zuordnung von Positionen in den Messdaten zu anatomischen Hirnregionen. Diese Effekte sind allerdings relativ gering und liegen in einer Größenordnung von nur wenigen Prozent des gesamten MR-Signals. Die Unterscheidung von tatsächlichem, durch die Aufgabenstellung hervorgerufenem Effekt und dem experimentellen Rauschen muss mit den Methoden der Statistik

3. Material und Methodik

bearbeitet werden. Die Analyse der strukturellen und funktionellen Daten unserer Studie erfolgte mit SPM 8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, England, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) auf MATLAB- Basis (Mathworks, Natick, MA, USA) sowie mit der ICA (<http://mialab.mrn.org/software/gift/index.html>).

3.2.4.1 Datenanalyse fMRT und Vorverarbeitung der gewonnen Datensätze

Um die akquirierten fMRT-Daten für die statistische Analyse zu verwenden und um sie anschließend in anatomischen und funktionellen Bezug zueinander zu setzen, war eine Vorverarbeitung der gewonnenen Daten unerlässlich:

Bewegungskorrektur

Während der Liegezeit der Patienten im Tomographen waren geringe, unwillkürliche Kopfbewegungen nicht zu vermeiden. Da jede Lageveränderung die Auswertung ungünstig beeinflussen würde, war es notwendig, eine Bewegungskorrektur (realignment) aller Bilder jedes Probanden innerhalb der sechs Freiheitsgrade vorzunehmen (Rigid-Body-Transformation), um die unwillkürlichen Bewegungen wieder aus den Bilddateien herauszurechnen (Stöcker T, Shah NJ, 2007). Jedes Einzelbild der Zeitserie wurde durch Verschiebung (Translation in x-, y-, und z-Richtung) und Drehung (Rotation um die drei Bewegungsachsen) reorientiert (Friston et al., 1996.)

Slice Timing (slice time correction)

Eine zeitliche Korrektur war notwendig, da die Einzelbilder nacheinander und damit zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden. Die Zeitsignale aller Schichten wurden dabei auf eine Referenzschicht interpoliert und somit der Signalverlauf berechnet.

3. Material und Methodik

Koregistrierung

Ein Nachteil des Echo-planar-Imaging war die nur geringe räumliche Auflösung. Aus diesem Grund musste eine räumliche Abgleichung (Koregistrierung) vorgenommen werden. Hierfür wurden die T1-gewichteten hochauflösenden Bilder der Probanden als individuelle Referenz eingesetzt.

Normalisierung

Aufgrund interindividueller Unterschiede der Gehirne der Probanden bezüglich Größe und Form war es notwendig, die Aktivierungsmuster so zu modifizieren, dass sie in Bezug auf ein gemeinsames Referenzgehirn verglichen werden konnten. Wir führten die Normalisierung anhand des MNI- (Montreal Neurological Institute) Templates durch. Dies ist ein standardisiertes anatomisches Hirnmodell, das aus 152 magnetresonanztomographischen Aufnahmen gesunder Probanden errechnet wurde, um so die gemessenen Aktivierungen adäquat den Hirnarealen zuordnen zu können (Maertin A, 2010). Alle Koordinatenangaben in dieser Studie erfolgen in Bezug zu diesem standardisierten Gehirn.

Smoothing

Als Smoothing bezeichnet man das durch ein sog. „smoothing kernel“ vorgenommene Glätten der Bilder. Dies dient der Verbesserung des vorhandenen Signal-Rausch-Verhältnisses (Klingner C, 2006). Die Voxel wurden entsprechend einer Gauss-Funktion gefaltet. Wir verwendeten einen 6 mm FWHM (Full Width at Half Maximum) breiten Halbwertsfilter sowie einen Low-pass Filter mit einer Frequenz von $< 0,1$ Hz.

3.2.4.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte durch die Independent Component Analysis (ICA) anhand der vorverarbeiteten Bilder. Dabei wurde die sog. „gift“-toolbox verwendet. Dies eine MATLAB-Anwendung, die multiple Algorithmen für Gruppen-ICA ausführt. Der Infomax-Algorithmus ist dabei einer der meistgenutzten und effizientesten ICA-

3. Material und Methodik

Algorithmen (Correa et al., 2006), und stützt sich auf die Verwendung einer festen, nicht-linearen Funktion (Bell AJ, Sejnowski TJ, 1995).

Durch Anwendung des Infomax-Algorithmus in unserer Studie wurde die Anzahl an unabhängigen Komponenten für jeden Probanden bestimmt. Da sich die Komponentenanzahl interindividuell unterscheidet, wurde für die Gruppenanalyse die minimal gefundene Komponentenanzahl verwendet (20 Komponenten) (Calhoun et al., 2001; Calhoun et al., 2009). Jede dieser Komponenten bestand aus einer räumlichen Karte und einem dazugehörigen Zeitverlauf. Die Verwendung von 20 unabhängigen Komponenten stellte einen vertretbaren Kompromiss zwischen der Erhaltung der relevanten Varianz der Daten und der wissenschaftlich begründbaren Reduktion dar (Calhoun et al., 2001).

Alle unabhängigen Komponenten (ICs) wurden zu sog. T-maps konvertiert und visuell geprüft. T-maps, oder auch Statistical parametric maps (SPMs), sind Bilder mit Voxelwerten, die -unter der Nullhypothese- der T-Verteilung folgen. Komponenten, die weitestgehend aus Liquor bestehen, wurden verworfen. Um weiterhin sicher zu gehen, dass die ICs mit der kalorischen Stimulation assoziiert sind, wurde die area under the curve (AUC) zwischen zwei aufeinander folgenden kalorischen Stimulationen (100 scans/300 s) berechnet. Eine durch einen Stimulus hervorgerufene BOLD-Antwort sollte in den ersten 150 s nach der Stimulation ein stärkeres Antwortverhalten zeigen, als in den zweiten 150 s nach Stimulation. Komponenten, die eine kleinere AUC in den ersten 150 s aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Gemäß dieser Kriterien wählten wir 7 ICs aus. Eine voxelweise Random-Effects-Analyse für die ausgewählten Bilder der Komponenten wurde durchgeführt, indem die einzelnen Bilder der Probanden einem Einstichproben-t-Test unterzogen wurden, um Voxel zu identifizieren, die eine signifikante Aktivität aufweisen. Daraus resultieren statistische Gruppenaktivierungskarten (T-maps), wobei nur Voxel mit absolut hohen t-Werten bestehen bleiben. Durch die Anwendung einer Signifikanzschwelle können die für jedes Voxel resultierenden t-Werte unmittelbar zu Schlussfolgerungen herangezogen werden. Je größer der t-Wert ist, desto eher spricht dies für eine nicht zufällige, sondern durch unser Paradigma experimentell bedingte Aktivierung. Zur Visualisierung und anatomischen Zuordnung der resultierenden Aktivitätsareale erfolgte die Überlagerung dieser mit dem MNI-Template. In unserer Studie musste eine Signifikanzschwelle angewendet werden,

die für multiples Testen korrigiert wurde. Das Ergebnis wurde durch sehr viele, voneinander unabhängige Tests erzeugt, denn die Signifikanztestung erfolgte für jedes Voxel einzeln. Um unsere Hypothese („In die Verarbeitung vestibulärer Prozesse involvierte Hirnregionen bestehen aus unterschiedlichen Komponenten, die Unterschiede in ihrem hämodynamischen Antwortverhalten aufweisen“) statistisch annehmen zu können, nutzten wir die sog. Family Wise Error Rate (FWER), um die T-maps zu korrigieren. Die FWE-Methode für multiple Vergleiche wird durchgeführt, um falsch positive aktivierte Voxel herauszufiltern (Hochberg Y, Tamhane AC, 1987). Eine gefundene Aktivierung wurde als signifikant beurteilt, wenn sie einen Grenzwert von $p < 0,05$ (FWE korrigiert) erreichte.

3.2.4.3 Analyse der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF)

Der BOLD-Effekt tritt erst mit einiger Verzögerung nach Applikation des Reizes auf, sodass das Maximum der BOLD-Antwort erst 4-6 s nach Stimulusbeginn erreicht werden kann. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Überkompensation des Sauerstoffgehaltes verzögert zur eigentlichen neuronalen Aktivität ist (Friston et al., 1994). Die Veränderung der Blutoxygenierung führt zu einer Änderung des MR-Signals, welches dann detektiert und als hämodynamische Antwortfunktion (HRF) dargestellt werden kann.

Im Rahmen unserer Studie interessierten wir uns für das Verhalten des zeitlichen Verlaufs der HRF, die in Form sog. time courses der ausgewählten unabhängigen Komponenten dargestellt wird. Aus den fMRT-Datensätzen wurden für jede einzelne Stimulusbedingung der Verlauf der BOLD-Signalintensität innerhalb dieser 7 regions of interest (ROI), also der festgelegten, zu betrachtenden Regionen, extrahiert. Wir führten eine Regressionsanalyse nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate für alle experimentell erhaltenen Signalverläufe durch.

Durch Einsatz der folgenden Gamma-Funktion (Liao CC, Yen CT, 2008) erfolgte die graphische Darstellung der hämodynamischen Antwortfunktion:

$$f(t) = \left(\frac{t}{d}\right)^a e^{-(t-d)/b} - c \left(\frac{t}{d}\right)^{a'} e^{-(t-d')/b'} + E.$$

3. Material und Methodik

Aus den daraus resultierenden angepassten Zeitverläufen konnte die Time to Peak (TTP) und die Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum = FWHM) der BOLD-Antworten für jede einzelne IC und jede einzelne Versuchsperson ermittelt werden. Eine univariate Varianzanalyse für die korrelierten Beispiele wurde durchgeführt, um unterschiedliche Werte zwischen den ICs zu identifizieren. Um signifikante Unterschiede zu vergleichen, wurde ein gepaarter t-Test ($p < 0,05$, Bonferroni korrigiert) vorgenommen.

3.2.4.4 Korrelationsanalysen

Wir führten weiterhin zwei Korrelationsanalysen durch, um zum Einen die Beziehung zwischen den Zeitverläufen der verschiedenen ICs und dem Zeitverlauf des Nystagmus und zum Anderen die Beziehung zwischen den Zeitverläufen der ICs und der prognostizierten HRF zu untersuchen. Diese erwarteten BOLD-Antworten werden ermittelt durch Faltung der experimentellen Funktion des Stimulusbeginns entlang einer in SPM vordefinierten HRF. Die sich daraus ergebenden r-Werte wurden nach Fisher über folgende Formel in z-Werte umgewandelt (Fisher RA, 1915):

$$z = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r}{1-r} = \text{artanh}(r).$$

Die Transformation der r-Werte ist notwendig, um anschließend anhand der individuellen z-Koeffizienten einen t-Test für die korrelierten Beispiele durchführen zu können.

4. Ergebnisse

4.1 Gruppenanalytische Auswertung der fMRT-Daten

In der Random-Effects-Gruppenanalyse konnten wir sieben unabhängige, stimulus-induzierte Komponenten (ICs) identifizieren, die hoch signifikante Aktivierungen ($p=0,05$, FWE korrigiert) erkennen ließen. Alle diese Komponenten wiesen signifikante Unterschiede in ihren Zeitverläufen (time courses) auf. Vier der sieben Komponenten waren durch einen überwiegend positiven BOLD-Anstieg gekennzeichnet. Diesen Komponenten zugehörig sind der insuläre und retroinsuläre Kortex, der inferiore/mittlere temporale Gyrus, der superior temporale Gyrus, der temporo-parietale Kortex, der parahippocampale Gyrus sowie der Hippocampus und das Cerebellum. Hirnregionen mit einem negativen BOLD-Signal konnten in drei Komponenten nachgewiesen werden. Dazu gehören der prä- und postcentrale Gyrus, Teile des rechten und linken parietalen Kortex, das posteriore Cingulum, der Precuneus, die okzipitale Hirnrinde sowie das supplementär motorische Areal (SMA). In allen diesen Komponenten konnten nicht nur bei der kalorischen Stimulation mit 44°C und 30°C temperiertem Wasser signifikante Aktivierungen festgestellt werden, sondern es zeigten sich deutliche BOLD-Signaländerungen schon bei der Irrigation des Gehörgans mit 37°C warmem Wasser. Die Signaländerungen der einzelnen unabhängigen Komponenten für alle sechs Stimulusbedingungen und dem aufgezeichneten Nystagmus ist in Abbildung 17 dargestellt.

Die in der Gruppenanalyse ermittelten Aktivierungsareale der sieben ICs bei kalorischer Stimulation sind im Folgenden aufgeführt und werden einzeln abgehandelt.

Tabelle 2 fasst die MNI-Koordinaten der Aktivierungsmaxima und deren dazugehörige t-Werte für die verschiedenen Komponenten zusammen.

4. Ergebnisse

4.1.1 Komponenten mit überwiegend positiven BOLD-Signalen

4.1.1.1 rechte und linke Inselregion (IC 1)

Ein positiver BOLD-Anstieg konnte in beiden Teilen der Inselrinde verzeichnet werden. Eine stärkere Aktivität zeigt sich im Bereich der rechten Insula mit einem Aktivitätsmaximum von $t=17.20$ (FWE korrigiert) verglichen mit der linken Insula ($t=14.91$, FWE korrigiert, siehe Tabelle unter IC 1).

Markante Signalanstiege sind auch hier erst nach Spülung mit warmem und kaltem Reizmedium zu verzeichnen, während sich im Vergleich dazu bei Spülung mit neutraler Temperatur (37°C) nur geringfügige Änderungen der Blutoxygenierung ergeben.

4.1.1.2 rechte und linke Parietalregion, rechter Frontallappen, anteriores und posteriores Cingulum (IC 2)

In der Gruppenanalyse konnten markante Signalanstiege in beiden Parietalregionen verzeichnet werden, wobei ein stärkeres Signal im linken parietalen Kortex ($t=23.81$, FWE korrigiert) im Vergleich zum rechten Parietalkortex ($t=20.09$, FWE korrigiert) detektiert werden konnte. Signifikante Aktivierungsareale zeigten sich auch im anterioren ($t=17.15$, FWE korrigiert) und im posterioren Cingulum ($t=14.45$, FWE korrigiert). Ebenso wie die Region im Bereich des rechten Frontallappens ($t=9.90$, FWE korrigiert) deutliche Aktivierungen auf (siehe Tabelle IC 2).

4.1.1.3 Cerebellum links, Brodmann Areal 21(BA 21) links, Insula links (IC 3)

Gruppenanalytisch zeigten sich im Bereich des linken Kleinhirns, der linken Insel und des linken BA 21, welches im mittleren temporalen Gyrus lokalisiert ist, signifikante Signalanstiege, wobei hier eine deutliche Abhängigkeit zwischen der kortikalen Antwort und der stimulierten Seite zu bestehen scheint: Die hier beschriebenen Areale zeigten im zeitlichen Verlauf der hämodynamischen Antwortfunktion ein erkennbar stärkeres Antwortverhalten bei Irrigation des ipsilateralen Gehörgangs.

4. Ergebnisse

4.1.1.4 Cerebellum rechts, Brodman Areal 21 rechts (BA 21), Insula rechts (IC 4)

Es zeigten sich signifikante BOLD-Kontrastanstiege im Bereich des rechten Kleinhirns, des rechten BA 21 und der rechten Inselregion. Die stärkste Aktivierung zeigt sich innerhalb dieser Komponente im rechten Kleinhirn ($t=17.00$, FWE korrigiert, siehe Tabelle unter IC 4). Hierbei war in der Darstellung des time course eindeutig zu erkennen, dass die kortikale Antwort in den o.g. Arealen wahrscheinlich Folge der kalorischen Reizung über den rechten Gehörgang ist. Es waren nur geringfügige Aktivierungen bei Stimulation der linken Seite zu erkennen. Auffallend war ebenso, dass die Signalanstiege nach rechtsseitiger Stimulation wesentlich schnell ihren Peak erreichen als bei linksseitiger Stimulation.

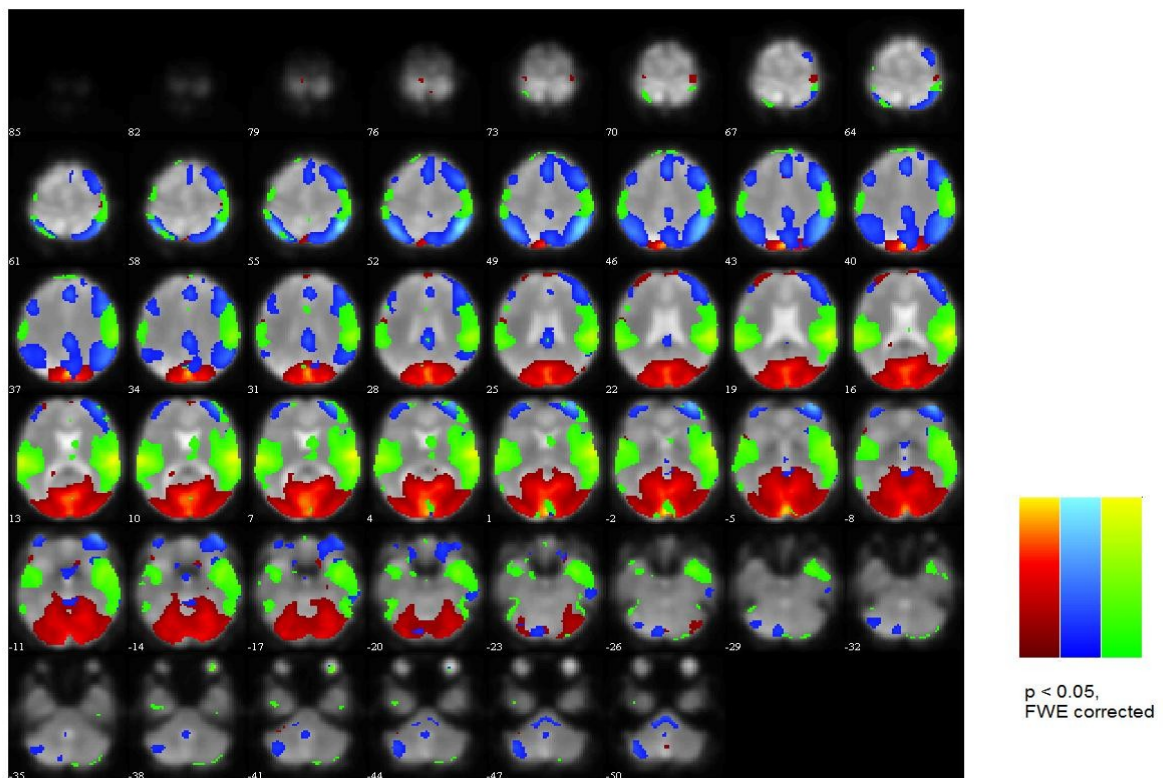


Abb.15: Statistische Karte der Random-Effects-Gruppenanalyse. Überlagert wurden IC 1, 2 und 5.

Dargestellt sind jeweils beidseits die Aktivierungen des okzipitalen Kortex (rot), des parietalen und frontalen Kortex (blau) und der Insula (grün). Die Ergebnisse sind in Form axialer Schnitte dargestellt. Die zugehörigen z-Werte stehen darunter. Das Signifikanzniveau der BOLD-Kontrast-Anstiege ist farbkodiert dargestellt, wobei der jeweilig dunkle Farbton am unteren Ende der rechts abgebildeten Skala dem statistischen Schwellenwert von $p < 0.05$ (FWE korrigiert) entspricht und die Signifikanz zum hellen Farbton am oberen Ende der Skala hin zunimmt.

4. Ergebnisse

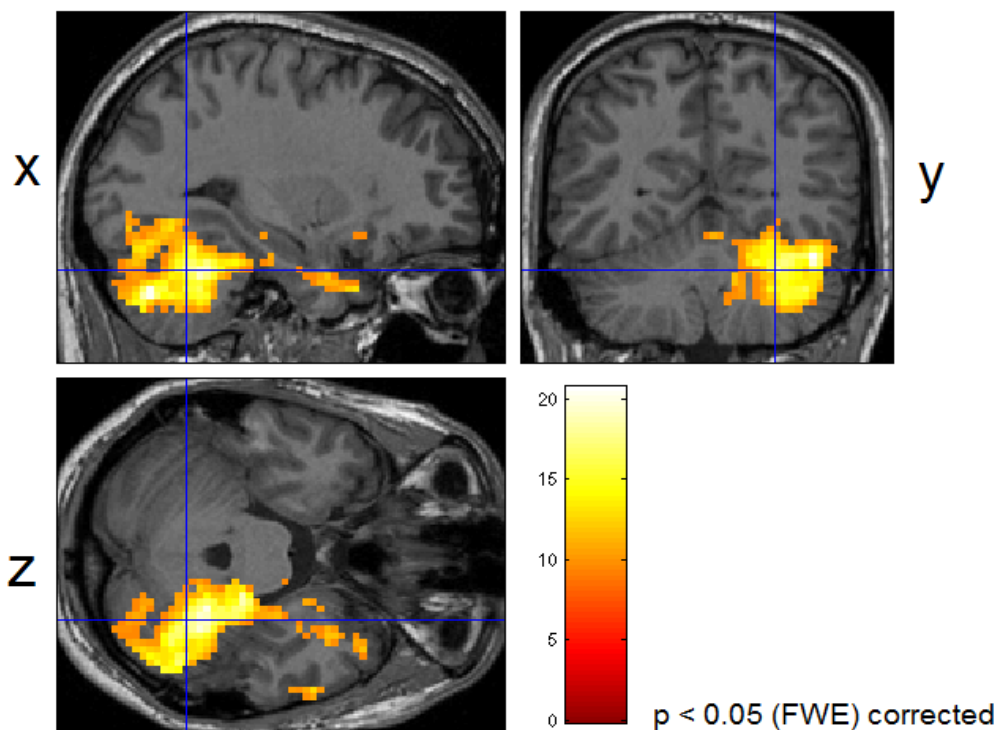
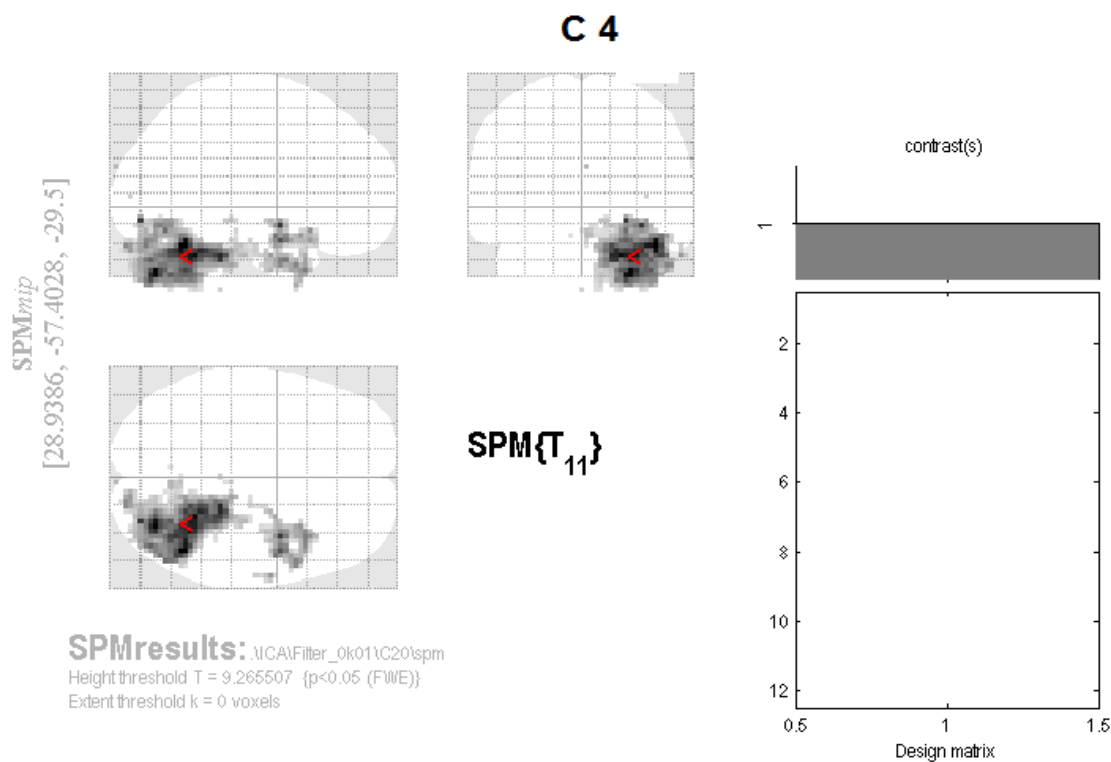


Abb 16: Aktivierungsareale der Komponente IC 4.

Dargestellt sind Aktivierungen im Bereich des rechten Cerebellums, der rechten Area 21 und der rechten Inselregion. Die Koordinaten der im Fadenkreuz fokussierten Areale sowie die zugehörigen t-Wert sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Bezeichnungen x, y und z beziehen sich auf jede Schicht der drei Raumebenen.

4. Ergebnisse

4.1.2 Komponenten mit überwiegend negativen BOLD-Signalen

4.1.2.1 rechter und linker okzipitaler Kortex (IC 5)

In beiden Arealen der okzipitalen Hirnrinde konnten signifikante BOLD-Kontraständerungen ermittelt werden, jedoch zeigte der linke okzipitale Kortex ($t=20.6$, FWE korrigiert), verglichen mit dem kontralateralen okzipitalen Kortex ($t=14.7$, FWE korrigiert, siehe Tabelle unter IC 5) ein signifikant stärkeres Aktivierungsmaximum.

Es konnte aufgezeigt werden, dass sich das Verhalten des Signals nach neutraler Spülung von dem Verhalten nach warmer und kalter Spülung unterscheidet: Bei Spülung mit 37°C temperiertem Wasser ließen sich beidseits Signalanstiege erkennen. Reizte man jedoch mit 44°C warmem und 30°C kaltem Wasser, so zeigen sich beidseits signifikante BOLD- Signalreduktionen.

4.1.2.2 Precuneus, präfrontaler Kortex, rechter und linker Hippocampus, posteriores Cingulum, rechter und linker Parietalkortex (BA 40) (IC 6)

Die hier aufgezählten Areale zeigten nach Stimulusbeginn bei kalorischer Reizung mit 37°C zunächst geringe BOLD-Signalabfälle, auf die jedoch ein rascher Wiederanstieg des Signals auf Ausgangsniveau folgt. Bei Irrigation der Gehörgänge mit warmem und kaltem Wasser zeigen sich indes jeweils nach Beginn der Stimulation sichtbar stärkere Deaktivierungen. Erst nach der Hälfte des Interstimulus-Intervalls (ca. 150 s) kam es jeweilig wieder zum Signalanstieg.

Die höchste Deaktivierung konnte mit einem für multiple Vergleiche korrigierten t -Wert von 29.93 (FWE korrigiert) im Precuneus gemessen werden. Die linke Area 40 nach Brodmann ($t=13.22$, FWE korrigiert) sowie der linke Hippocampus ($t=9.84$, FWE korrigiert) zeigen von den Hirnregionen in der hier untersuchten IC die schwächsten Aktivierungen (siehe Tabelle unter IC 6).

4. Ergebnisse

4.1.2.3 Primär somatosensorischer Kortex beidseits (SI), Somatosensorischer Assoziationskortex (BA 5) und Supplementär motorischer Cortex (SMA) (IC 7)

Deutliche Aktivierungsherde zeigten sich bds. in den Arealen des primär somatosensorischen Kortex, des somatosensorischen Assoziationskortex (Brodmann Areal 5) sowie im Supplementär motorischen Kortex (SMA). Die ausgeprägteste Aktivität konnte dabei im rechten SI nachgewiesen werden ($t=21.68$, FWE korrigiert, siehe Tabelle unter IC 7). In der Darstellung durch den time course zeigte sich eine jeweils stärkere Deflexion nach linksseitiger kalorischer Stimulation.

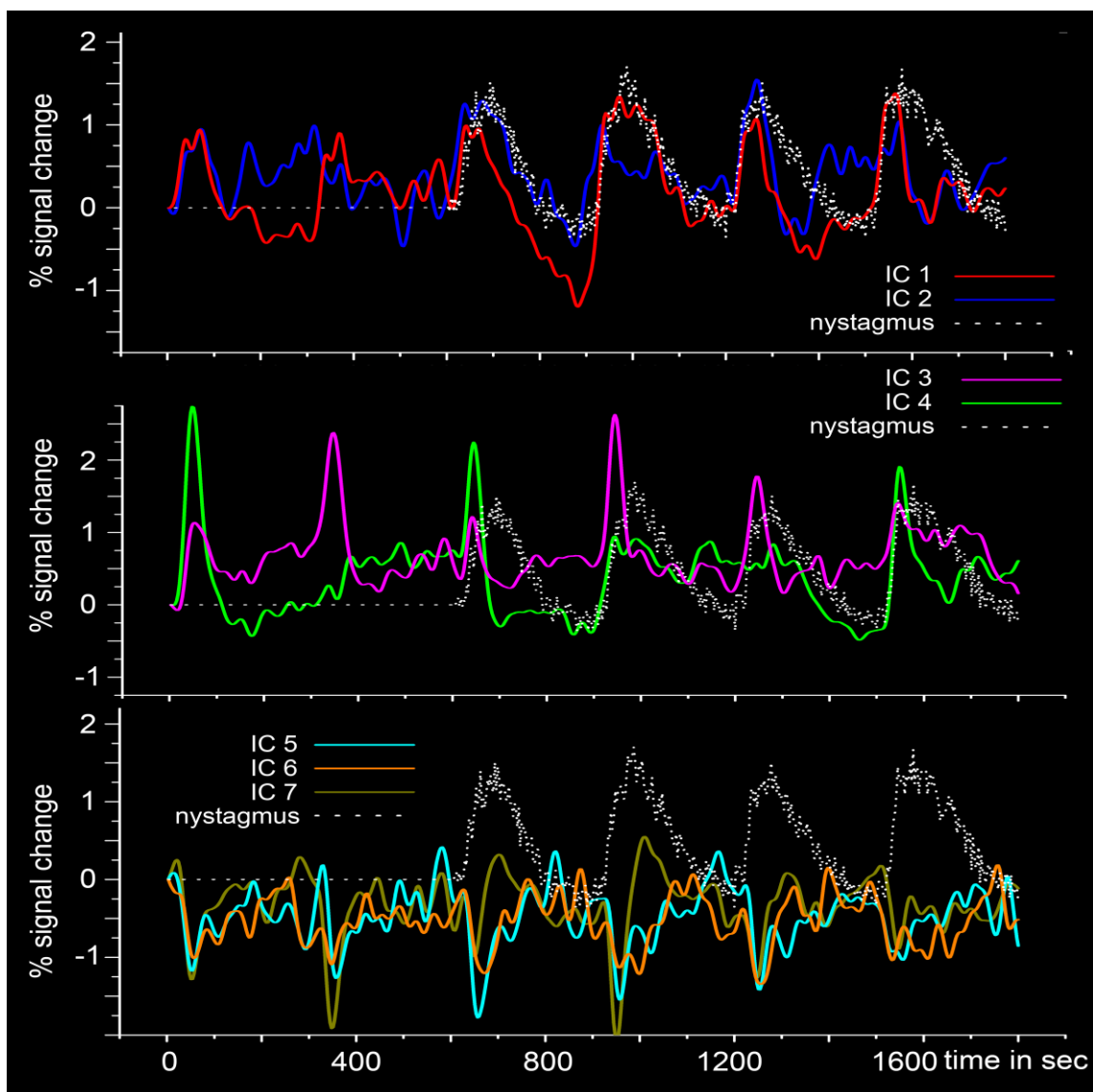


Abb. 17: BOLD-Signalantworten der ICs 1-7 für alle sechs Stimulusbedingungen.

Die x-Achse zeigt die Zeit in s, die Signaländerung in % ist auf der y-Achse zu sehen. Die gestrichelte weiße Linie stellt den aufgezeichneten Nystagmus dar.

4. Ergebnisse

IC	Area	ICA			
		X	Y	Z	t-value
1	Insula l	-39	-7	7	14.91
1	Insula r	39	-4	1	17.20
2	Parietal r	48	-58	43	20.09
2	Parietal l	-54	-46	52	23.81
2	Frontal r	42	50	19	9.90
2	Anterior Cingulum	6	29	40	17.15
2	Posterior Cingulum	0	-31	34	14.45
3	Cerebellum l	-24	-49	-38	15.88
3	Area 21 l	-39	8	-17	18.88
3	Insula l	-30	5	1	13.08
4	Cerebellum r	33	-55	-38	17.00
4	Area 21 r	45	2	-20	16.40
4	Insula r	39	2	-8	12.75
5	Occipital l	12	-82	-11	20.6
5	Occipital r	-6	-100	-8	14.7
6	Precuneus	0	-55	28	29.93
6	Präfrontal	-3	53	-11	20.6
6	Hippocampus r	30	-25	-17	12.99
6	Hippocampus l	-24	-28	-11	9.84
6	Posterior Cingulum	-3	-37	37	24.65
6	Parietal r (BA 40)	54	-55	25	13.81
6	Parietal l (BA 40)	-45	-61	28	13.22
7	SI r	39	-40	61	21.68
7	SI l	-30	-34	61	10.52
7	Area 5	-3	-31	55	19.52
7	SMA	9	8	64	21.13

Tabelle 2: MNI-Koordinaten der Aktivierungsmaxima und deren dazugehörige t-Werte ermittelt durch die ICA (Independent Component Analysis) (IC=independent component, r=rechts, l=links, SI=primär somatosensorischer Kortex, SMA=supplementär motorisches Areal)

4.2 Auswertung der hämodynamischen Antwortfunktion

Betrachtete man die Zeitverläufe der einzelnen Komponenten, so fiel auf, dass bei einigen Komponenten ein Zusammenhang zwischen kortikaler Antwort und stimulierter Gehörgangsseite existiert. Die größte Abhängigkeit zwischen stimulierter Seite und kortikaler Antwort wiesen die Komponenten IC 3 (linkes Cerebellum, linke BA 21 und linke inferiore Insel) und IC 4 (rechtes Cerebellum, rechte BA 21 und rechte inferiore Insel) auf, wobei in der IC 3 die Stimulation des linken Labyrinthes hauptsächlich zur kortikalen Antwort führte und im Gegensatz dazu in der IC 4 ein Antwortverhalten nur bei Irrigation des rechten Labyrinthes zu erkennen war. Bei allen anderen Komponenten konnte keine signifikante Abhängigkeit zur Stimulationsseite festgestellt werden.

Betrachtet man die einzelnen ICs hinsichtlich der Dauer der BOLD-Antworten, so fallen erhebliche Unterschiede zwischen allen Komponenten auf. Wir bestimmten die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amplitude (TTP) und die Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum = FWHM). Abbildung 18 zeigt die ermittelten Halbwertsbreiten aller ICs in Sekunden. Die FWHM der Komponenten IC 1 und IC 2 sind deutlich breiter als die der übrigen Komponenten. Die schmalste FWHM wiesen die Komponenten IC 3 und IC 4 auf. Die Differenzen dieser unabhängigen Komponenten werden durch die Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse verdeutlicht: Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen IC 1 und IC 3/4 sowie zwischen IC 2 und IC 3/4 ($p < 0.05$, Bonferroni korrigiert). Obwohl die visuelle Betrachtung der Zeitverläufe ebenso Unterschiede in der TTP aufzuweisen schien, konnte jedoch statistisch keine Signifikanz erreicht werden.

Ergänzend war bei visueller Inspektion der Zeitverläufe bei allen Komponenten eine BOLD-Signalabschwächung hinsichtlich der letzten beiden Stimulationen erkennbar (betreffend die Stimulationen mit 30°C kaltem Wasser links und 30°C kaltem Wasser rechts).

Ein Vergleich der maximalen t-Werte der Aktivierungen zwischen den Hemisphären (unabhängig von der Seite der Stimulation) ließen eine stärkere Aktivität für die unabhängigen Komponenten IC 1 ($p=0.007$) und IC 2 ($p=0.0004$) in der rechten Hemisphäre als in der linken Hemisphäre erkennen.

4. Ergebnisse

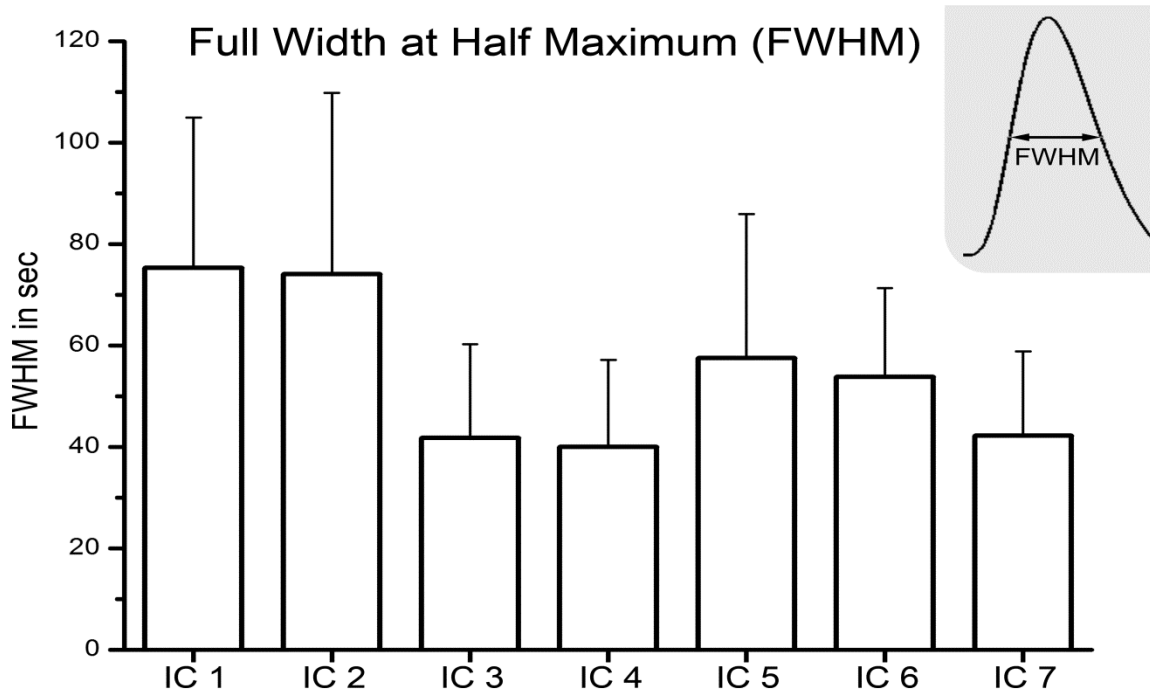


Abb 18: Full Width at Half Maximum (FWHM) der sieben ICs in Sekunden

4.3 Korrelation der hämodynamischen Antwortfunktion der ICs mit dem Zeitverlauf des Nystagmus und der prognostizierten HRF

Es wurden die kortikalen Antworten für jede Stimulusbedingung aller Komponenten mit der gemittelten Dauer des aufgetretenen Nystagmus verglichen. In allen unabhängigen Komponenten überstieg die deutlich längere Nystagmusdauer die kortikale Antwort.

Es zeigte sich im t-Test lediglich in der Komponente IC 1 ($p = 0.035$) eine signifikante Korrelation zwischen den Zeitverläufen der ICs und den Zeitverläufen des Nystagmus ($p < 0.05$, Bonferroni korrigiert). In Abbildung 18 ist die Korrelation der hämodynamischen Antwort der ICs mit dem aufgezeichneten Nystagmus graphisch dargestellt.

Eine signifikante Korrelation zwischen den Zeitverläufen der ICs und der prognostizierten hämodynamischen Antwortfunktion konnte nur für die Komponente IC 3 ($p = 0.043$) gefunden werden ($p < 0.05$, Bonferroni korrigiert).

4. Ergebnisse

Vergleicht man die Zeitverläufe aller ICs mit der vordefinierten HRF, so wiesen alle unsere gemessenen Zeitverläufe eine Verzögerung gegenüber der prognostizierten HRF auf. Wir bestimmten die Zeitverzögerung der HRF, welche die Korrelation mit jeder IC maximiert. Die optimale Zeitverzögerung des HRF-Modells lag zwischen 21 s (IC 3) und 42 s (IC 2). Der Zusammenhang zwischen der Zeitverzögerung und des HRF-Modells der einzelnen ICs ist in Abbildung 19 dargestellt.

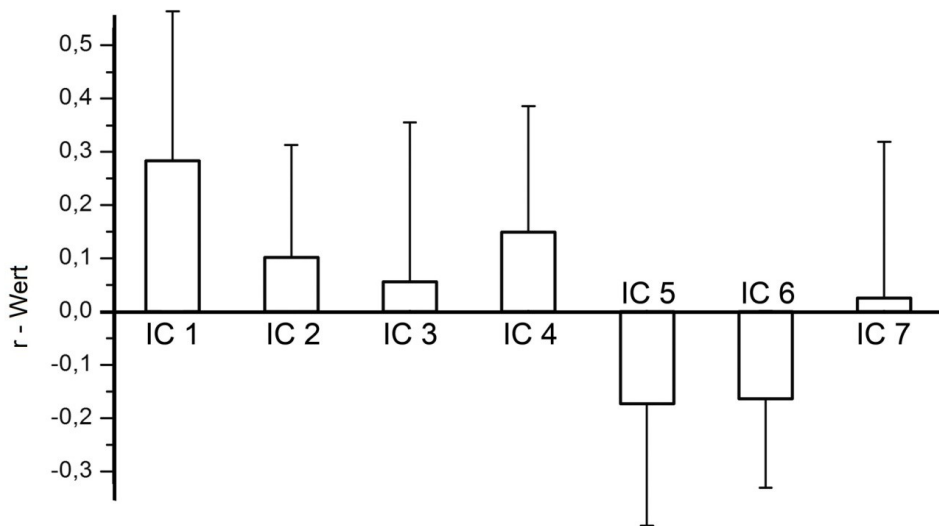


Abb. 18: Korrelation der hämodynamischen Antwort der ICs und dem aufgezeichneten Nystagmus. Auf der y-Achse ist der in der Korrelationsanalyse ermittelte r-Wert mit der zugehörigen Standardabweichung dargestellt.

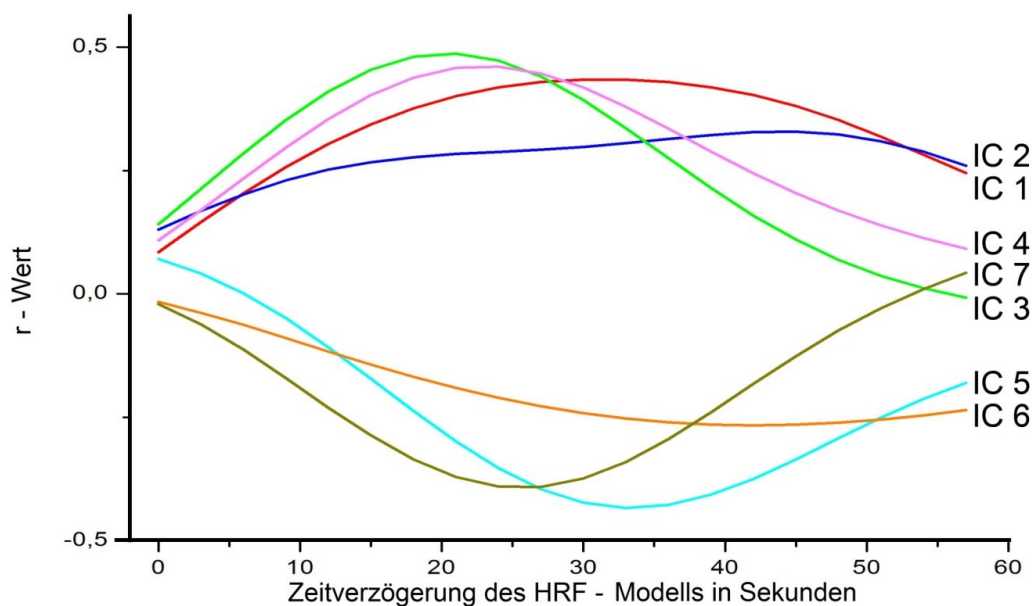


Abb. 19: Korrelation der Zeitverläufe der ICs mit der vordefinierten HRF in Abhängigkeit mit der Zeitverzögerung des HRF-Modells

5. Diskussion

Bis heute stützt sich unser Wissen über neuronale Netzwerke, die in die Verarbeitung vestibulärer Prozesse involviert sind, überwiegend auf Hypothesen, die wiederum durch z.T. sehr invasive Methoden in Tierexperimenten erforscht wurden.

Aus diesem Grund nimmt die funktionelle Magnetresonanztomographie hinsichtlich der Erforschung vestibulärer Netzwerke einen besonderen Stellenwert ein: Durch diese Methode ist es möglich, auch beim Menschen ohne jegliche invasive Vorgehensweisen die funktionellen Antworten, die der vestibulären Stimulation zugrunde liegen, zu erforschen, um detaillierte Ergebnisse zu erlangen.

Durch die Nutzung der fMRT-Technik und der datengestützten Methode der Independent Component Analysis gelang es in der vorliegenden Arbeit, sieben unabhängige, stimulusinduzierte Komponenten zu identifizieren, die an der Verarbeitung vestibulärer Prozesse beteiligt sind. Von all diesen Komponenten wiesen 4 positive BOLD-Antworten und 3 davon negative BOLD-Antworten auf. Wir analysierten die zeitlichen Verläufe der hämodynamischen Antwortfunktionen, die erhebliche interindividuelle Unterschiede erkennen lassen.

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse unserer Arbeit zu bisherigen Studien in Bezug gesetzt werden.

5.1. kortikale Aktivierungsareale

5.1.1 rechte und linke Inselregion (IC 1)

Die Insel ist ein multisensorisches Kortexareal, das eine Rolle in der Verarbeitung von Schmerzreizen (Bingel et al., 2003; Schnitzler et al., 1999) und der nicht schmerzbedingten somatosensorischen Stimulation spielt (Augustine JR, 1996; Burton et al., 1993; Coghill et al., 1994). Ebenso findet in der Inselrinde ein wesentlicher Teil der primären Aufarbeitung der Lage- und Bewegungswahrnehmung statt (Trepel M, 2004), was dieses Kortexareal so bedeutend für die Verarbeitung vestibulärer Informationen macht.

5. Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen bei allen Probanden bihemisphärische Aktivierungen der Inselregion, wobei die rechte Inselregion stärker aktiviert wurde. In einer von Dieterich et al. durchgeführten fMRT-Studie wurden die kortikalen Antworten von 10 Probanden während optokinetischer Stimulation untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante nach rechts lateralisierte Antwort der posterioren Insel, jedoch konnte keine hemisphärische Asymmetrie im Bereich der anterioren Inselregion nachgewiesen werden (Dieterich et al., 1998).

Die Aktivierung der Inselregion ist bis dato sowohl in zahlreichen vorangegangenen tierexperimentellen Untersuchungen als auch in Studien am Menschen beschrieben worden: In der Arbeit von Guldin und Grüsser wird der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC) erstmalig als eine Art Zentrum für die Integration vestibulärer Informationen beschrieben. Der durch Tracer-Injektionsstudien an Makaken und Totenkopffaffen identifizierte Teil der darstellbaren Neurone zeigte eine Aktivierung durch vestibuläre Reizung, andere der Region zugehörige Neuronen konnten durch optokinetische, somatosensorische oder visuelle Stimuli aktiviert werden. Daraufhin wurde diese Region als eine Art kortikale Kernregion beim Affen deklariert, welche die wohl größte Menge vestibulärer Neuronen aller bisher mit vestibulären Kortexarealen in Verbindung gebrachten Regionen enthält (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998).

In einer 1994 von Brandt et al. durchgeführten Studie konnte an Patienten mit einer Läsion der hinteren Inselregion eine Störung der Wahrnehmung der visuellen Vertikale mit abnormer Kippung zur kontralateralen Seite der Schädigung beobachtet werden (Brandt T et al., 1994). Da sich der Schwerpunkt der aufgezeigten Läsionen im Kortex des Menschen wie der (PIVC) im Kortex des Primaten im Bereich der hinteren Inselregion befindet, kann darauf die Annahme begründet werden, dass die hintere Inselregion ein humanes Homolog des PIVC darstellt. Durch Bottini et al. wurden PET-Analysen nach kalorischer Stimulation des Vestibularorgans mit Eiswasser durchgeführt (Bottini et al., 1994). Hierbei konnte ein erhöhter zerebraler Blutfluss (CBF) (allerdings) in der gesamten Inselregion wie auch im unteren primären sensorischen Kortex verifiziert werden. Diese Ergebnisse stützen die Vermutung des Vorhandenseins eines humanen Homologs des PIVC. Weitere Indizien für das Vorhandensein eines humanen PIVC ergaben drei ergänzende Arbeiten unter galvanisch-vestibulärer Stimulation unter kernspintomographischer Bildgebung (fMRT) (Lobel et al., 1998, Bense et al., 2001, Bucher et al., 1998), in

5. Diskussion

denen ein BOLD-Kontrast-Anstieg im Gebiet der hinteren Insel beobachtet werden konnte.

Die Aktivierung dieses Kortexareals in unseren Versuchen ist übereinstimmend mit den Ergebnissen vorangegangener PET- Studien (Dieterich et al., 2003) und fMRT-Studien (Bense et al., 2001; Fasold et al., 2002; Lobel et al., 1998; Suzuki et al., 2001; Miyamoto et al., 2007). Eine Aktivierung der Insel durch Schmerzreize in unserer Studie kann weitestgehend ausgeschlossen werden, da keiner der Probanden über Schmerzen berichtete.

5.1.2 rechte und linke Parietalregion, rechter Frontallappen, anteriores und posteriores Cingulum (IC 2)

Rechte und linke Parietalregion

Die stärksten Aktivierungsareale dieser IC konnten in unserer Untersuchung im Parietalkortex nachgewiesen werden, wobei das Areal des rechten parietalen Kortex stärker aktiviert war, als der linke Parietalkortex.

Diese Region am Übergang des hinteren insulären Kortex zum parietalen Kortex wurde von Guldin und Grüsser als ein tief im Sulcus lateralis gelegenes retro-insuläres Areal mit vestibulären Afferenzen beschrieben. In den Studien an verschiedenen Affenspezies wiesen sie nach, dass in diesem Gebiet nur eine sehr geringe räumliche Variabilität zwischen den Spezies existiert. In der bereits genannten Tracer-Injektionsstudie konnten sie eine Verbindung von der Region des parietalen Kortex und der Inselregion, die als PIVC zusammengefasst werden, zu den vestibulären Kernen nachweisen (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998).

Hinsichtlich der Lateralisation der Aktivierungen nach rechts decken sich unsere Ergebnisse mit einer Arbeit von Dieterich et al., worin eine rechtshemisphärische Dominanz bei bewegungssensitiven Arealen im posterioren Parietallappen während optokinetischer Stimulation belegt wurde (Dieterich et al., 1998). Eine andere Forschungsgruppe beschrieb eine mögliche rechtshemisphärische Dominanz in diesem Bereich bei der Untersuchung einer Gruppe von Patienten mit rechtsseitiger parieto-temporalen Läsion, bei welcher unter kalorischer Stimulation eine Dissoziation von Schwindel und Nystagmus auftrat (Takeda et al., 1996) Konträr zu diesen Erkenntnissen verhalten sich allerdings die Ergebnisse der PET-Studie von Bottini et

5. Diskussion

al., die eine symmetrische Aktivierung verschiedener vestibulär assoziierter Areale bei rechts- und linksseitiger kalorischer Irrigation aufzeigte. Jedoch wurde hierbei die seitengetrennte kalorische Stimulation an unterschiedlichen Probanden durchgeführt und anschließend verglichen (Bottini et al., 1994). Eine bedeutende Arbeit lieferte die Arbeitsgruppe um Dieterich et al. im Jahr 2003: In dieser während kalorischer Stimulation durchgeführten PET-Studie konnte eine Dominanz der nicht-dominanten Hemisphäre in der vestibulären Signalverarbeitung verifiziert werden (Dieterich et al., 2003).

Anteriores und posteriores Cingulum

In unserer Studie konnten starke BOLD-Kontrastanstiege im Bereich des anterioren Cingulums (ACC) und posterioren Cingulums (PCC) detektiert werden.

Tierexperimente am Totenkopffaffen ergaben, dass eine Verbindung zwischen dem vorderen Cingulum und der „inneren kortikalen vestibulären Schaltzentrale“, bestehend aus PIVC, Area 2v und 3aNv, besteht (Guldin et al., 1992). In weiterführenden Studien wurden, ebenfalls bei Affen, die Verbindungen zwischen dem Cingulum und dem vestibulären Kernkomplex aufgedeckt (Akbarian et al., 1993). Auch gibt es in tierexperimentellen Studien Annahmen darüber, dass das PCC in die Verarbeitung räumlicher Prozesse involviert ist (Olson et al., 1996).

Der Gyrus cinguli, bestehend aus dem anterioren und dem posterioren Cingulum, wird als wichtiger Teil des limbischen Systems aufgefasst, welches bedeutend für die vegetative Modulation und den lokomotorischen Antrieb ist (Trepel M, 2004). Vielfach wurde postuliert, diese Regionen seien Teil eines Netzwerks der Orientierung und Aufmerksamkeit (Gitelman et al., 1999; Mesulam MM, 1981).

Die funktionelle Heterogenität des Cingulums wurde 1992 durch Vogt et al. reanalysiert und zusammengefasst: Das ACC ist beteiligt an der Verarbeitung von schmerzhaften Stimuli, Emotionen und der motorischen Kontrolle komplexer Bewegungen. Der posteriore Teil des Cingulums hingegen enthält Neuronen, welche Augenbewegungen überwachen und auf sensorische Stimuli reagieren (Vogt et al., 1992). Ablationsstudien deuten darauf hin, dass diese Region in die Prozesse von Gedächtnis und räumlicher Orientierung eingreift (Amyes et al., 1953).

Funktionelle Bildgebungs- und Läsionsstudien am Menschen konnten die Einflussnahme vestibulärer Stimulation auf den cingulären Kortex belegen.

5. Diskussion

Beispielsweise konnte in einer PET-Studie ein BOLD-Kontrastanstieg im ACC unter kalorischer Stimulation verzeichnet werden (Bottini et al., 1994). In weiteren Studien entdeckte man während galvanischer Stimulation Aktivierungsareale des ACC in beiden Hemisphären (Bense et al., 2001; Suzuki et al., 2001).

Frontales Augenfeld rechts

Gruppenanalytisch zeigten sich im Frontallappen Aktivierungen nur in der rechten Hemisphäre. Dieses Ergebnis stimmt mit zwei durchgeführten Studien überein, in welchen sich ebenfalls nur Aktivierungen des rechten Frontallappens nachweisen lassen konnten (Lobel et al., 1998; Kim et al., 1999). Des Weiteren sind bedeutende Arbeiten von Mesulam zu nennen, auf diese sich unsere Erklärung der in unserer Studie detektierten Aktivierung dieses Bereichs stützt: In seiner Arbeit postuliert er das Vorhandensein eines kortikalen Netzwerks, welches essentiell für die Verarbeitung von Aufmerksamkeits- und Orientierungsprozessen ist. Zu den Bestandteilen dieses Netzwerks zählen das posteriore Cingulum, das frontale Augenfeld, der posterior parietale Kortex und die Formatio reticularis. Dabei vertritt er die Auffassung, dass der Region des frontalen Kortex die Aufgabe der Koordination der Bewegungsabläufe zukommt. Läsionen in nur einem dieser Komponenten führen zum Syndrom des unilateralen Neglects (Mesulam MM, 1981/1999)

Die Ergebnisse hinsichtlich der Komponenten unserer IC 2 stehen somit im Einklang mit den angeführten Studien. Erst die Interaktion von Parietalkortex, posteriorem Cingulum und dem frontalen Augenfeld ermöglichen die Integration des vestibulären Reizes, der dieses kortikale Netzwerk sozusagen erst aktiviert.

5.1.3 Brodmann Areal 21(BA 21) links, Insula links; Cerebellum links, (IC 3) und Brodman Areal 21 rechts (BA 21), Insula rechts, Cerebellum rechts (IC 4)

BA 21

Das Brodmann Areal 21, auch mittleres temporales Areal genannt, ist im temporalen Kortex lokalisiert und entspricht größtenteils dem lateralen Anteil des

5. Diskussion

Temporallappens. Diese Region ist essentiell für Sprachverständnis und die Verarbeitung auditiver Prozesse (Trepel M, 2004).

Längst wurden in tierexperimentellen Arbeiten Bereiche des temporalen Kortex als visuell-bewegungssensitive Areale identifiziert. So z.B. das visuelle posteriore sylviane Areal (VPS) (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998), der mediale temporale Kortex (MT) und der mediale superiore temporale Kortex (MST) (Guldin WO, Grüsser OJ, 1996).

Die ersten Versuche am Menschen zur Erforschung temporaler Kortexbereiche, denen mögliche vestibuläre Einflüsse zugeschrieben wurden, gehen auf Penfield und Jasper zurück, die erstmalig elektrische Stimulationsstudien kortikotemporaler Bereiche an an Epilepsie erkrankten Patienten vornahmen und dabei das Gleichgewichtsorgan betreffende Empfindungen induzierten (Penfield W, Jasper H, 1954). Weitere Stimulationsstudien, die explizit am Gyrus temporalis superior beim Menschen vorgenommen wurden, führten zum subjektiven Gefühl der Eigenbewegung (Penfield W, 1957). Ferner wurde in klinischen Arbeiten nachgewiesen, dass Läsionen im Bereich des posterioren Gyrus temporalis superior zu einer Wahrnehmungsbeeinträchtigung der subjektiven Vertikalen führen (Darling et al., 2003).

Bense und Mitarbeiter wiesen während galvanisch vestibulärer Stimulation Aktivierungen sowohl im Bereich des Gyrus temporalis superior als auch im Gyrus temporalis medius nach (Bense et al., 2001). Die Arbeitsgruppe um Bottini et al. entdeckte 2001 ein Areal im Gyrus temporalis superior, das bei kalorischer Stimulation auf somatosensorische und vestibuläre Reize reagierte (Bottini et al., 2001). Zu nennen ist eine weitere Forschungsarbeit, in der in einer fMRT-Studie 10 rechtshändige Probanden untersucht wurden, während es zur Präsentation von auditiven, visuellen und taktilen Stimuli kam. Dabei konnte ein multimodales Aktivierungsareal im Gyrus temporalis medius identifiziert werden, das auf alle drei dargebotenen Stimuli ansprach (Downar et al., 2000).

In unserer Studie zeigten sich signifikante Aktivitätsfoci, die dem BA 21 zuzuordnen waren. Erstmals mit der Verarbeitung vestibulärer Prozesse in Verbindung gebracht wurde dieses Areal in einer Studie, in der an Epilepsie leidenden Patienten unter neurochirurgischen Bedingungen intrakortikale elektrische Stimulationen innerhalb variabler kortikaler Areale (je nach vermutetem epileptischem Fokus) vorgenommen

5. Diskussion

wurden (Kahane et al., 2003). Dabei ließen sich Translations-, Rotations- und ungerichtete Bewegungsempfindungen durch die Stimulation diverser kortikaler Bereiche auslösen. Unter diesen Arealen konnte ein laterales, temporales Areal identifiziert werden, welches sich im BA 21 und 22 befand und durch dessen Stimulation vorrangig Rotationsempfindungen ausgelöst wurden. Diese Region wurde von den Autoren der Studie als „TPSVC“ („temporo-peri-sylvian vestibular cortex“) bezeichnet.

Laut den beschriebenen Studien scheint es also wahrscheinlich zu sein, dass BA 21 in vestibuläre Verarbeitungsprozesse involviert ist, da durch elektrisch kortikale Stimulation ein subjektives Bewegungsempfinden der Patienten hervorgerufen werden konnte. Anlehnend an diese Studie sind auch wir der Ansicht, dass BA 21 ein Areal darstellt, welches in die Verarbeitung vestibulärer Vorgänge bzw. sogar in höher kognitive Prozesse, wie z.B. die räumliche Orientierung, eingeschaltet sein könnte.

Nicht außer Acht zu lassen ist allerdings auch die mögliche Aktivierung dieses Areals durch MRT-Lärm, wobei dieser aufgrund des Tragens des Gehörschutzes während des Versuchsablaufs gemindert wurde. In verschiedenen fMRT-Studien konnte gezeigt werden, dass monomorphe Tonsignale (z.B. solche die in unserer Studie während der EPI-Aufnahmen entstanden sind oder Sinustöne wie VEMPS) auditorische Areale aktivieren, so z.B. die Heschl'-Querwindungen (entsprechend BA 22, welcher BA 21 direkt benachbart ist), und den posterior superioren temporalen Gyrus (Loveless et al., 1994; Jäncke et al., 2002; DiSalle et al., 2003). Eine weitere Ursache für die Aktivierung kann der Stimulus an sich sein, da das Einspülen des Wassers in den Gehörgang ebenso mit einer gewissen Lautstärke einhergeht.

Es ist also durchaus zu diskutieren, ob der BOLD-Signalanstieg in unserer Studie tatsächlich durch die vestibuläre Stimulation hervorgerufen wurde, oder ob vielleicht der auditive Reiz (der MRT-Lärm, der in unserer Studie permanent vorhanden war) ursächlich für die Aktivierung angenommen werden könnte.

Insula

In zahlreichen durchgeführten Bildgebungs- und Läsionsstudien wurde die bedeutsame Rolle der Inselrinde hinsichtlich der Einbindung in gleichgewichtsverarbeitende Prozesse belegt. Bereits im oberen Abschnitt dieses

5. Diskussion

Kapitels wurde dieses Areal ausführlich diskutiert (siehe 5.1.1). Das in unserer Studie gefundene temporo-insuläre Aktivierungsmuster stimmt mit früheren Studien, die sich zu unserer lediglich in der Art der Stimulusdarbietung unterscheiden (in den vorhergehenden Untersuchungen wurde die galvanisch vestibuläre Reizung vorgenommen), überein (Lobel et al., 1998; Bense et al., 2001).

Cerebellum

In der Literatur der Vestibularisforschung existieren, verglichen mit der Untersuchung von Hirnaktivitätsmustern des Großhirns, nicht viele Forschungsarbeiten, die den Fokus auf die Erforschung der Aktivität des Cerebellums legten. Im Jahr 2002 erforschten Dieterich und Kollegen das Aktivierungsmuster cerebellärer Strukturen im fMRT nach Auslösung eines optokinetischen Nystagmus und postulierten die Assoziation bilateraler Aktivität in den Kleinhirnhemisphären mit horizontalem OKN (Dieterich et al., 2002). Ziel einer später durchgeführten Studie an gesunden Probanden war es, cerebelläre Areale zu identifizieren, die an der Entstehung von horizontalem und vertikalem OKN beteiligt sind (Bense et al., 2006): Dabei zeigte sich ein deutlicher BOLD-Signalanstieg in beiden Hemisphären, im Vermis und im Bereich des Flocculus.

Darüber hinaus liegen experimentelle Arbeiten vor, deren Ziel die Erforschung der Aktivitätsmuster des Cerebellums bei vestibulärer Stimulation ist. All jenen ist gemeinsam, dass, bei der Erstellung des Modells zur Untersuchung der hirnstrukturellen Antwort, die HRF in Bezug auf den Stimulus betrachtet wurde (Janzen et al., 2008; Schlindwein et al., 2008; Stephan et al., 2005). All diese Arbeiten liefern -ebenso wie unsere Ergebnisse- signifikante Aktivierungen des Cerebellums bei vestibulärer Stimulation und somit einen Nachweis für eine Beteiligung des Kleinhirns im Prozess der Verarbeitung vestibulärer Stimuli durch motorische Steuerung der Augenbewegungen.

Konträr zu den genannten Studien stehen allerdings die Ergebnisse von Arbeitsgruppen, von denen die kortikale Antwort erforscht wurde, ohne die Stimulationszeit in ihrem vorher prognostizierten Antwortmodell zu berücksichtigen: In den letztgenannten Studien, in denen die Stimulus-assoziierte Dauer der kortikalen Antwort nicht in Betracht gezogen wurde, konnte keinerlei cerebelläre

5. Diskussion

Aktivität verzeichnet werden (Dieterich et al., 2003; Lobel et al., 1998; Fasold et al., 2002; Suzuki et al., 2001).

Die von uns erhobenen Ergebnisse hinsichtlich der detektierten Aktivierungen stehen im Einklang mit den in den genannten Studien erhobenen Ergebnissen. Somit wird hiermit noch mehr Evidenz erbracht, dass das Kleinhirn ein Areal repräsentiert, welches im Verarbeitungsprozess vestibulärer Informationen eine große Rolle einnimmt

Aufgrund der gleichzeitigen Aktivierung der von uns beschriebenen Areale innerhalb unserer Komponenten IC 3 und IC 4 bei kalorischer Stimulation postulieren wir, dass die signifikanten Aktivierungen der Hirnbereiche darauf hinweisen, dass diese Bereiche gemeinsame funktionelle Eigenschaften besitzen, die eine essentielle Rolle bei der Verarbeitung vestibulärer Reize sind.

5.1.4 rechter und linker okzipitaler Kortex (IC 5)

Der Okzipitallappen stellt den Hauptmanifestationsort des visuellen Systems dar. Dabei wird BA 17 als primäre Sehrinde bezeichnet, die für die Bewusstwerdung visueller Impulse unerlässlich ist. Die Areale 18 und 19 umfassen die sekundären visuellen Rindenfelder, die für die integrative Verarbeitung des optisch Wahrgenommenen zuständig sind (Trepel M, 2004).

In tierexperimentellen Studien konnten Beweise erbracht werden, dass die Großhirnbereiche MT und MST in den kortikalen Verarbeitungsprozess von Bewegungsempfinden eingebunden sind. Beispielsweise konnten MST-Neurone beim Rhesusaffen sowohl durch optische Stimulationen als auch durch extraretinale Reize aktiviert werden (Thier P, Erickson RG, 1992). Eine Untersuchung von Neuronenpopulationen der MST der gleichen Spezies während der Verarbeitung bei Fixation und Blickfolgebewegungen ergab, dass der MST für die Kodierung der optischen Bewegungsrichtung verantwortlich ist (Page WK, Duffy CJ, 2002). In einer 1999 durchgeführten fMRT-Studie wurde dieses Areal mit der Verarbeitung von räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen in Verbindung gebracht (Gitelman et al., 1999). Beim Menschen ist der Bereich des MST im Bereich des temporo-okzipitalen Übergangs lokalisiert (Watson et al., 1993; Dumoulin et al., 2000).

5. Diskussion

In einer aktuellen Bildgebungsstudie konnte ein Areal im beschriebenen Bereich identifiziert werden, welches von den Autoren als bewegungssensitiver humaner MT/MST-Komplex deklariert wurde (Kuhberg M, 2008). Die Ergebnisse dieser Studie sind konform mit denen der Studie von Fasold et al., bei welcher ebenfalls rechtshändige Probanden untersucht wurden und mit einem visuellen Bewegungsstimulus ein Aktivierungsareal entsprechend der letztgenannten Studie detektiert werden konnte (Fasold et al., 2002). Weiterhin wurde in einer PET-Studie der Einfluss unfreiwilliger, durch kalorische Reizung induzierter Augenbewegungen auf den humanen visuellen Kortex untersucht, wobei sich ein hoch signifikanter Abfall des rCBF bilateral im Bereich des okzipitalen Kortex (die Areale BA 17, 18 und 19 umfassend) bei der Spülung mit Eiswasser und einen weniger stark ausgeprägter Abfall des Blutflusses bei 44°C warmem Wasser zeigte (Wenzel et al., 1996). Wie in unserer Studie, so wurden auch in dieser Studie die Probanden gebeten, während der Gesamtdauer der Untersuchung die Augen geschlossen zu halten. Somit können wir eine Veränderung des rCBF aufgrund eines retinalen Einflusses ausschließen. Im Vergleich der Ergebnisse der Studie von Wenzel et al. mit unseren Ergebnissen lässt sich dennoch ein Unterschied hinsichtlich der Stärke des Signalabfalls aufzeigen: Im Gegensatz zu oben geschilderten Ergebnissen zeigte sich bei uns eine stärkere Deaktivierung des okzipitalen Kortex bei der Spülung mit warmem Wasser. Dieser Effekt könnte eventuell dem Temperaturunterschied der Studien zuzuschreiben sein: während wir die Kaltwasserspülung mit einer Temperatur von 30°C vornahmen, bediente sich die Arbeitsgruppe der vorhergehenden Studie der kalorischen Reizung mit Eiswasser, was einen vermeintlich stärkeren Nystagmus auslösen könnte und damit die stärkere kortikale Deaktivierung nach sich zieht.

Brandt et al. beschrieben 1998 in einer PET-Studie eine visuell-vestibuläre Interaktion kortikaler Areale, die auftrat, während Probanden einer visuellen Bewegungsstimulation unterzogen wurden. Hierbei trat eine Deaktivierung des PIVCs auf und konträr dazu zeigte sich ein BOLD-Signalanstieg des visuellen okzipitalen Kortex (Brandt et al., 1998).

Zusammenfassend sind wir der Ansicht, dass die durch vestibuläre Stimulation hervorgerufene Deaktivierung des visuellen okzipitalen Kortex das Pendant zu der von Brandt et al. beschriebenen visuell-vestibulären Inhibition darstellt. Diese Annahme wurde erstmals in der Studie von Wenzel et al. postuliert und durch unsere gewonnenen Ergebnisse gestützt. Die kalorische Irrigation -unabhängig von der

5. Diskussion

stimulierten Seite- führt also zu einem verminderten rCBF im okzipitalen Bereich der Großhirnrinde. Dieser Vorgang scheint damit vorteilhaft auf unseren Organismus einzuwirken, um sich während der vestibulären Stimulation, die selbst schon eine Oszillopsie auslöst, vor weiteren, inadäquaten visuellen Reizen zu schützen.

5.1.5 Precuneus, posteriores Cingulum, präfrontaler Kortex, rechter und linker Parietalkortex (BA 40), rechter und linker Hippocampus (IC 6)

Gruppenanalytisch konnten in unserer Studie signifikante BOLD-Signalabfälle im Bereich des Precuneus, des präfrontalen Kortex, des posterioren Cingulums (PCC) und der linken und rechten BA 40 verifiziert werden. All diese Strukturen werden in der Literatur unter dem Begriff des Default Mode Network (DMN) zusammengefasst. Die diesem Netzwerk zugehörigen Hirnregionen zeigen die höchste Aktivität, wenn sich unser Gehirn im Ruhezustand befindet (geschlossene Augen, entspannte Körperhaltung). Alle diese Komponenten sind auf unterschiedliche Weise an Erinnerungs- und Gedächtnisleistungen beteiligt (Mason et al., 2007). Die Erstbeschreibung dieses Netzwerks geht auf Shulman und Kollegen zurück, die 1997 in einer Metaanalyse von neun funktionellen PET-Bildgebungsstudien Areale beschrieben, in denen regelmäßig eine aufgaben-induzierte Abnahme des rCBF beobachtet wurde (Shulman et al., 1997). Die in unserer Studie ermittelten Areale der IC 6 stimmen sowohl mit der beschriebenen Studie überein, wie auch mit weiterführenden Studien, in denen die Bestandteile dieses kortikalen Netzwerks reproduziert werden konnten (Damoiseaux JS, Rombouts SARB, 2006; Greicius et al., 2003).

Posteriores Cingulum und Precuneus

Vom posterioren Cingulum (PCC) wird angenommen, dass er den „Knotenpunkt“ des DMN darstellt. Gestützt wird diese Annahme durch diverse PET-Studien, in denen die Aktivität des PCC mit abnehmendem Bewusstseinsgrad sinkt (Fiset et al., 1999) und das PCC eine der metabolisch aktivsten Regionen im Ruhezustand ist (Shulman et al., 1997). Als Teil des limbischen Systems wird diesem Areal die Funktion zum erneuten Abrufen bekannter Informationen, wie z.B. das Wiedererkennen von Bildern

5. Diskussion

und Geräuschen (Shannon BJ, Buckner RL, 2004) und die Assoziation mit persönlich wichtigen Erlebnissen (Levine et al., 2004) zugeschrieben.

Die höchsten Aktivitätsmaxima innerhalb der IC in unserer Studie zeigen sich im Precuneus und im PCC. Die Koaktivierung dieser Areale im Ruhezustand wurde in einer Studie von 2001 zusammengefasst und das Areal als tonisch aktivierte Gehirnregion beschrieben, die permanent Informationen über unsere Umwelt und unser Inneres sammelt. Wird jedoch der Fokus auf die Bewältigung einer bestimmten Aufgabe gelenkt, so wird diese Funktionsaufnahme unterbrochen und es kommt zur Deaktivierung dieser Areale (Raichle et al., 2001).

Präfrontaler Kortex und parietaler Kortex (BA 40)

Als dem Arbeitsspeicher des Gedächtnisses zugehöriger Teil zeigten sich Deaktivierungen im Bereich des Präfrontalkortex, welcher für das Abrufen episodischer Erinnerungen essentiell ist (Desgranges et al., 1998). In Bezug auf den Parietalkortex wurde in der Literatur postuliert, dass dieser Bereich einer der wichtigsten Speicher für das semantische Wissen darstellt und sowohl beim Tier als auch beim Menschen immer dann aktiv ist, wenn der Arbeitsspeicher beansprucht wird (Friedman H, Goldman-Rakic PS, 1994; Jonides et al., 1998).

Hippocampus

In unserer Studie zeigte sich innerhalb der IC 6 nicht nur ein Signalabfall in den oben beschriebenen Arealen, sondern auch im Bereich des Hippocampus. Die Zugehörigkeit dessen zum DMN wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert. In einer von Mason et al. durchgeführten ereigniskorrelierten fMRT-Studie zeigte der Hippocampus beim Abruf von Informationen das gleiche Verhalten hinsichtlich des rCBF wie die anderen kortikalen Areale, die Bestandteile des DMN sind (Mason et al., 2007). In einer weiteren erschienenen Arbeit wurden alters- und demenzspezifische Veränderungen des DMN mittels fMRT untersucht. Dabei konnten Veränderungen der kortikalen Aktivität des DMN bei Alzheimer Demenz verifiziert werden. Eine Deaktivierung im Ruhezustand im Bereich des Hippocampus zeigte sich in der Gruppe gesunder Probanden (Müller S, 2010). Dieses Ergebnis verhält sich konform zu unseren Ergebnissen. Jedoch existieren auch zahlreiche

5. Diskussion

Studien über das DMN, in denen sich keine oder nur gering signifikante Aktivierungen der hippocampalen Region zeigen (Shulman et al., 1997; Raichle et al., 2001; Mason et al., 2007).

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich Aktivierung und Deaktivierung des Hippocampus könnte die unterschiedlich ausgeprägte Fähigkeit eines jeden Menschen sein, an nichts Bestimmtes zu denken. Aber auch die Möglichkeit der Gewöhnung während der rezidivierenden Stimulation beider Gehörgänge könnte eine Rolle bei der verminderten Aktivierung spielen. Um die Rolle des Hippocampus im DMN endgültig zu klären, bedarf es weiterführender Studien.

Bis dato wurden diverse Hypothesen über die Funktion des DMN aufgestellt. Es konnte aufgezeigt werden, dass dieses Netzwerk an der Wahrnehmung von innen und außen generierten Stimuli beteiligt ist (Raichle et al., 2001) und während der Ausführung kognitiver Leistungen deaktiviert wird (Greicius et al., 2003). Hinsichtlich unserer ermittelten Ergebnisse stehen diese im Einklang mit einer der jüngsten Bildgebungsstudien, in der die Deaktivierung des DMN durch starke, auf den Organismus einwirkende, zu verarbeitende Reize (wie z.B. in unserer Studie die Reizung des äußeren Gehörgangs mit Wasser), die jedoch keine kognitive Aufmerksamkeit fordern, nachgewiesen werden konnten (Klingner et al., 2010).

5.1.6 Primär somatosensorischer Kortex beidseits (SI), Somatosensorischer Assoziationskortex (BA 5) und Supplementär motorischer Cortex (SMA) (IC 7)

Somatosensorischer Kortex (SI)

Die Verarbeitung somatosensorischer Inputs findet in einem Netzwerk verschiedener kortikaler Bereiche statt. Die Komplexität der somatosensorischen Informationsverarbeitung ist bis dato noch nicht komplett erforscht.

Guldin und Grüsser wiesen in versch. Affenspezies die Verbindung zwischen dem vestibulären System und der somatosensorischen Region 3a nach, indem sie aufzeigten, dass nahezu die Hälfte aller Area-3a-Neurone durch vestibuläre Stimulation erregbar sind (Guldin WO, Grüsser OJ, 1998). In vielen Studien am Menschen konnte belegt werden, dass die Verarbeitung somatosensorischer Stimuli

5. Diskussion

nicht nur auf den Bereich des SI beschränkt ist, sondern ebenso andere kortikale Bereiche wie z.B. das supplementär motorische Areal, die Insel, der posterior parietale Kortex und der Thalamus einbezogen werden (Arieno et al., 2006; Del Gratta et al., 2000; Deuchert et al., 2002; Klingner et al., 2011). Zunächst wurde angenommen, der SI sei verantwortlich für die Prozessierung und Codierung somatosensorischer Reize der kontralateralen Körperhälfte (Schnitzler A, Ploner M, 2000; Zhang et al., 2007). Seit der Erscheinung einiger darauffolgender Studien geht man jedoch davon aus, dass sowohl der ipsi- als auch der kontralaterale SI in die Verarbeitung somatosensorischer Stimuli involviert sind (Hlushchuk Y, Hari R, 2006; Kastrup et al., 2008; Lipton et al., 2006). In einer 2010 veröffentlichten Studie von Klingner et al. konnte bei taktiler Stimulation des N. medianus eine positive BOLD-Antwort im kontralateralen und eine negative Antwort im ipsilateralen SI gemessen werden (Klingner et al., 2010).

Da wir unser Studiendesign so wählten, dass wir die Stimulation des Vestibularorgans mit Wasser vornahmen, ist eine kortikale somatosensorische Aktivierung aufgrund der Irrigation des R. auricularis des N. vagus durch einen Temperaturreiz sehr wahrscheinlich. Die Tatsache, dass sowohl rechter und linker Teil des SI in der Verarbeitung somatosensorischer Prozesse eine Rolle spielen, kann durch unsere Ergebnisse untermauert werden, da sich innerhalb unserer IC 7 Veränderungen des rCBF sowohl innerhalb des linken als auch des rechten SI zeigt. Jedoch verzeichneten wir in unserer Studie -gegensätzlich zur Studie von Klingner et al. - beidseitige Deaktivierungen.

Somatosensorischer Assoziationskortex (BA 5)

Die Fasern aus dem SI stellen Verbindungen zum somatosensorischen Assoziationskortex (BA 5) her, welcher wiederum mit dem visuellen Kortex, dem auditiven Kortex sowie dem vestibulären System verknüpft ist (Kugler P, 2004). Eine Deaktivierung dieses Areals unter galvanisch vestibulärer Stimulation wurde von Stephan et al. bereits 2005 in einer fMRT-Studie beschrieben (Stephan et al., 2005). Die nachgewiesene Deaktivierung des BA 5 unserer Ergebnisse stimmt mit dieser Studie überein.

Supplementär motorischer Kortex (SMA)

Der SMA ist unerlässlich für die Planung und Modulation komplexer Bewegungsimpulse. Schon bei reiner Imagination einer Bewegung werden sowohl der Motorkortex als auch der SMA aktiviert (Roth et al., 1996; Sharma et al., 2008). Da der SI über Efferenzen direkt mit dem SMA verbunden ist, ist eine Aktivierung dieser Hirnregion nach somatosensorischem Reiz denkbar (Kugler P, 2004). Insbesondere im Zusammenhang mit kalorisch ausgelöstem Nystagmus ist dies wahrscheinlich, da eine Aktivierung des SMA evtl. für eine Vorbereitung posturaler Reaktionen und das Erreichen einer stabilisierenden Ausgleichsbewegung sprechen würde. In frühen funktionellen Bildgebungsstudien wurde bereits die Beteiligung des SMA an der Verarbeitung vestibulärer Signale beschrieben (Bense et al., 2001; Dieterich et al., 2003; Suzuki et al., 2001; Bucher et al., 1998; Fasold et al., 2002). Auch in der 2005 durchgeführten Studie von Stephan et al. konnte eine Aktivierung des SMA verzeichnet werden (Stephan et al., 2005). Dies verhält sich konträr zu unseren Ergebnissen. Der Grund für die Deaktivierung der SMA ist unserer Ansicht nach schwer fassbar. Nach aktueller Datenlage existiert derzeit keine Studie, in welcher gleiche Ergebnisse hinsichtlich einer Deaktivierung der SMA erzielt wurden. Jedoch wurde in einigen Studien bereits die Annahme der Existenz inhibitorischer Interaktionen zwischen sensorischen und motorischen Systemen geäußert (Hlushchuk Y, Hari R, 2006; Klingner et al., 2011).

Multisensorische Integration ist ein komplexer Vorgang, der obligat ist, um unsere Körperhaltung zu stabilisieren und die Aufrechterhaltung unseres Blickes ermöglicht, während der Organismus zahlreiche Inputs von verschiedenartigen sensorischen Systemen erhält. Während dieses Geschehens erhält das Hirn stimulusinduzierte widersprüchliche Informationen aus dem vestibulären System auf der einen Seite und dem visuellen und somatosensorischen System andererseits. Sowohl der somatosensorische als auch der visuelle Kortex sind indessen deaktiviert, welches auf inhibitorische Interaktionen zwischen sensorischen Systemen zurückzuführen ist (Bense et al., 2001; Brandt et al., 1998; Schlindwein et al., 2008).

5.2. Hämodynamische Antwortfunktionen (HRF)

Die hämodynamische Antwort ist die zeitliche Änderung des MR-Signals in einer aktiven Hirnregion aufgrund des BOLD-Effektes. Um stimulus-induzierte Aktivierungen zu verifizieren, beurteilten und berücksichtigten wir den zeitlichen Verlauf der HRF in Bezug auf die Stimuluspräsentation. In allen ICs traten signifikante Unterschiede in der zeitlichen Abfolge der hämodynamischen Antwortfunktion auf. Im Folgenden soll auf den Verlauf der einzelnen BOLD-Signale jeder IC eingegangen werden.

Nach aktueller Datenlage existieren keinerlei Studien, die die hämodynamische Antwort bei einer kalorisch neutralen Stimulation beider Vestibularorgane mit 37°C untersuchten.

5.2.1 rechte und linke Inselregion (IC 1)

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf dieser HRF, sind bereits bei Spülung mit neutraler Temperatur (37°C) Änderungen der Blutoxygenierung zu erkennen. Da die Insel auch eine Rolle in der Verarbeitung nicht schmerzbedingter somatosensorischer Stimulation spielt (Augustine JR, 1996; Coghill et al., 1994), ist es unserer Ansicht nach sehr wahrscheinlich, dass schon die Spülung mit neutraler Temperatur stark genug ist, um einen BOLD-Kontrastanstieg im Sinne einer Aktivierung der Insel zu verursachen. In der Literatur wurde bereits Inselaktivität nach sensorischer Stimulation belegt (Burton et al., 1993.). Markante Signalanstiege sind erst nach Spülung mit warmem und kaltem Reizmedium zu verzeichnen. Bei 44°C zeigten sich deutlich stärkere Signalanstiege. Wir nehmen an, dass ein warmer Temperaturreiz eine stärkere Aktivierung hervorruft als ein kalter Reiz. Auch möglich wäre, dass die zuerst dargebotenen Reize immer stärkere Antworten erzeugen als die später applizierten Reize. Da das Phänomen der Abschwächung des BOLD-Signals während der letzten beiden Spülungen bei allen zeitlichen Verläufen der ICs aufgetreten ist, könnte dies auf eine mögliche Adaptation des kortikalen Netzwerkes bei rezidivierenden Stimuli hinweisen. Physiologische Studien ergaben, dass Adaptation auf visuelle (Ohzawa et al., 1982), auditorische (Shu et al., 1993), olfaktorische (Wilson DA, 1998) und somatosensorische (Hellweg et al., 1977) Stimuli ein gewöhnliches Merkmal der kortikalen Antwort darstellt. Der zeitliche

5. Diskussion

Rahmen der Adaptation eines kortikalen Netzwerkes ist abhängig von der Stimulusintensität und der -Dauer (Chung et al., 2002). Kurze, schwache Stimuli führen zu schneller Adaptation, die sich ebenso schnell rückbildet (Bonds AB, 1991; Müller et al., 1999), während stärkere und länger anhaltende Reize eine spätere Adaptation kortikaler Systeme zur Folge haben (Greenlee et al., 1991). In der Literatur belegt ist, dass wiederholt dargebotene Bedingungen in experimentellen Designs zu einer über die Zeit verringerten BOLD-Antwort führen. Jedoch ist eine Stimuluswiederholung wichtig, um das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Messempfindlichkeit zu steigern (Schneider F, Fink GR, 2007). Da wir uns in unserer Studie streng an das Reizparadigma hielten, können wir nicht differenzieren, ob die stärkeren Antwortverhalten nach den ersten Stimulationen durch die Wassertemperatur verursacht wurden oder ob die Reihenfolge der Stimulationen ursächlich für die unterschiedlichen hämodynamischen Antworten ist.

5.2.2 rechte und linke Parietalregion, rechter Frontallappen, anteriores und posteriores Cingulum (IC 2)

Bei Reizung der Gehörgänge mit neutraler Temperatur zeigen sich keine relevanten Signaländerungen. Dies deutet darauf hin, dass eine Neutralspülung zu keiner Aktivierung oder Deaktivierung der zu dieser IC gehörenden Areale führt. Im Gegensatz dazu steht der Signalanstieg des okzipitalen Kortex (IC 5), der schon bei Reizung mit 37°C auftritt und wir diesen evtl. darauf zurückführen, dass eine thermische Neutralspülung schon über die auditiven und sensorischen Reize kortikale Areale aktiviert, die auch in die Verarbeitung vestibulärer Prozesse involviert sind.

Bei Warm- und Kaltspülungen waren innerhalb der IC 2 jedoch signifikante Signalanstiege messbar. Der steile peak der BOLD-Antwort und die hohe Amplitude nach Spülung mit 30°C kaltem Wasser links ist wahrscheinlich auf den großen Temperaturunterschied nach dem Wechsel von 44°C auf 30°C und anschließender Reizung des ipsilateralen Labyrinths zurückzuführen.

5.2.3 Brodmann Areal 21 (BA 21) links, Insula links; Cerebellum links, (IC 3) und Brodman Areal 21 rechts (BA 21), Insula rechts, Cerebellum rechts (IC 4)

Auffällig bei beiden hämodynamischen Antworten ist die starke Abhängigkeit der kortikalen Antwort von der Seite der kalorischen Stimulation: Bei Reizung des linken Labyrinthes war eine deutlich stärkere BOLD-Antwort der ipsilateralen kortikalen Areale (linke Insula, linke BA 21) und des ipsilateralen Cerebellums zu verzeichnen. Gleiches trifft für die Stimulation des rechten Labyrinthes zu, wobei sich ein positiver Anstieg des BOLD-Signals der rechten Insula, der rechten BA 21 und des rechten Cerebellums nachweisen ließ.

In der bereits zitierten Arbeit von Dieterich und Mitarbeitern konnte eine Dominanz der Hemisphäre ipsilateral zum gereizten Bogengang aufgezeigt werden (Dieterich et al., 2003) In dieser Arbeit wurde jedoch keine HRF erfasst, welche die zeitliche Änderung des MR-Signals in einer aktiven Hirnregion aufgrund des BOLD-Effektes darstellt. Geht man davon aus, dass ein positives BOLD-Signal (und damit ein Anstieg des lokalen rCBF) gleichbedeutend mit einer erhöhten Aktivität kortikaler Areale ist, so konnten wir mit unseren Ergebnissen die Erkenntnisse hinsichtlich einer Dominanz der Hemisphäre nach Spülung des ipsilateralen Gehörgangs von Dieterich untermauern.

Die starke Abhängigkeit von der Seite des applizierten Stimulus sowohl innerhalb IC 3 als auch in IC 4 könnte ein Indiz dafür sein, dass die Bereiche, aus denen die genannten ICs bestehen, stärker in den frühen Prozessen der Stimulusverarbeitung an sich involviert sind, als in die Integration von Informationen verschiedener sensorischer Systeme beider Körperhälften.

5.2.4 rechter und linker okzipitaler Kortex (IC 5)

Die reziproke vestibulär-visuelle Inhibition spiegelt sich auch im Antwortverhalten des zeitlichen Verlaufs wider. Dies würde die BOLD-Signalabnahme bei 44°C und 30°C erklären, wobei bei jeder Reizung des Gehörgangs ein Nystagmus ausgelöst wird. Die damit verbundene Deaktivierung des visuellen Kortex fungiert so evtl. als eine Art Schutz gegenüber dem vestibulären System, vor noch mehr sensorischem Input, die das Gehirn zuordnen und verarbeiten müsste. Dieses Mehr an Reizen stellt im Falle

der vestibulären Reizung der visuelle Input dar, also der ausgelöste Nystagmus, der zu einer Oszilopsie führt. Bei der Spülung mit 37°C kommt es zu keiner vestibulären Antwort und somit auch nicht zum kalorischen Nystagmus, was den fehlenden Signalabfall erklären würde. Der verursachte Signalanstieg nach Neutralspülung könnte so erklärt werden, dass die Spülung mit 37°C über auditive und sensorische Reize kortikale Areale aktivieren, die auch in die Verarbeitung vestibulärer Prozesse involviert sind. Da auch hier wieder abgeschwächte BOLD-Signale zum Ende der Messung nachgewiesen werden konnte, gehen wir von einer Habituation aus. Eine Adaptation neuronaler Strukturen in Folge einer wiederholten Stimuluspräsentation konnte bis dato mehrmals für den visuellen Kortex demonstriert werden (Condon et al., 1997), ebenso wie eine Adaptation auditorischer (Shu et al., 1993), olfaktorischer (Wilson DA, 1998) und somatosensorischer kortikaler Areale (Hellweg et al., 1977).

5.2.5 Precuneus, posteriores Cingulum, präfrontaler Kortex, rechter und linker Parietalkortex (BA 40), rechter und linker Hippocampus (IC 6)

Die kalorische Irrigation mit 37°C warmem Wasser stellt im Grunde keinen das vestibuläre System aktivierenden Stimulus an sich dar, da es sich bei dieser um die Indifferenztemperatur unseres Körpers handelt (Jessen C, 2003). Somit zeigt sich im zeitlichen Verlauf nur ein sehr kurzer Signalabfall, aber auch ein schneller Wiederanstieg des Signals, wie er z.B. für auditive Reize typisch ist. Zu Beginn der Stimulationen mit warmem und kaltem Wasser kommt es sofort zur Deaktivierung der Areale, da ein starker Stimulus einwirkt, der zwar verarbeitet werden muss, jedoch keine kognitive Aufmerksamkeit fordert (Klingner et al., 2010). Das DMN wird also deaktiviert durch Einwirken des kalorisch dargebotenen Stimulus. Sobald die Spülung beendet ist und der Nystagmus abflacht, geht der Proband wieder in den sog. „resting state“ über, also in einen körperlichen Ruhezustand mit geschlossenen Augen. Damit ist der BOLD-Signalanstieg zu erklären, nachdem kein Nystagmus mehr vorhanden ist und kein Reiz mehr verarbeitet werden muss. Unsere Arbeitsgruppe hält es daher für wahrscheinlich, dass ein Ruhemodus (default mode) des Gehirns existiert, der während eines passiven kognitiven Zustands vorherrscht, jedoch während der Verarbeitung von starken Reizen, wie z.B. die Reizung der horizontalen Bogengänge durch Wasser, unterdrückt wird.

5.2.6 Primär somatosensorischer Kortex beidseits (SI), Somatosensorischer Assoziationskortex (BA 5) und Supplementär motorischer Kortex (SMA) (IC 7)

Unsere Arbeitsgruppe ist von einer möglichen Reizung des N. vagus über den R. auricularis ausgegangen. Dieser besitzt Hautafferenzen im Bereich des äußeren Gehörgangs und löst die Kette der somatosensorischen Verarbeitung aus. Eigentlich würde man davon ausgehen, dass eine kalorische Spülung eine Aktivierung des somatosensorischen Systems nach sich zieht. Allerdings gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass die verschiedenen sensorischen Systeme untereinander konkurrieren. Wie bereits von Brandt und Dieterich 1999 postuliert, sind auch wir der Ansicht, dass eine reziproke Inhibition zwischen somatosensorischem und vestibulärem System vorhanden ist, um -je nachdem, welcher Stimulus dominiert- zwischen den Sinnesmodalitäten zu wechseln (Brandt T, Dieterich M, 1999). Bezogen auf die hämodynamische Antwort würde dies bedeuten, dass der vestibuläre Input im Vergleich zum somatosensorischen Input deutlich stärker ist. Der schwächere Stimulus (Temperatur) wird im Gegensatz zum vestibulären Stimulus als nicht führender Stimulus erkannt. Da dies keine Aktivierung des SI und des somatosensorischen Assoziationskortex erforderlich macht, ist diese Region eher inaktiv, woraus der negative BOLD-Kontrast resultieren könnte.

Erstaunlicherweise waren bei Reizung mit kaltem Wasser die schwächsten Reaktionen zu registrieren, obwohl in der Literatur beschrieben ist, dass ein kalter Temperaturreiz (in unserem Falle 30°C) ein stärkerer Stimulus für die Reizung des N. vagus darstellt als ein warmer Reiz (Strutz J, Mann W., 2009; Mumenthaler M, Mattle H, 2006; Stoll et al., 2004). Allerdings muss hier erneut die Möglichkeit der Adaptation kortikaler Areale an einen wiederholten Stimulus in Betracht gezogen werden (siehe 5.2.1). Mehrmals wurde bisher beschrieben, dass Neuronen im primären SI von Säugetieren stark adaptieren, sobald ein Stimulus mehrmals wiederholt wird (Armstrong-James M, Callahan CA, 1991; Ahissar et al., 2001). Dies würde die abgeschwächte Antwort des BOLD-Signals nach den letzten beiden Spülungen erklären. Keine Erklärung haben wir jedoch für den Sachverhalt, dass die stärksten Deflexionen des BOLD-Signals nach Reizung des linken Bogenganges zu verzeichnen sind.

5.3 Dauer der kortikalen Antwort und des Nystagmus

Um die einzelnen ICs im Hinblick auf die Stimulus-assoziierte Dauer der kortikalen Antwort zu untersuchen, bestimmten wir die Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum = FWHM) jeder IC, die wiederum starke Differenzen in Ihrer Korrelation zur prognostizierten HRF aufwiesen. Die größten Halbwertsbreiten und damit die längste Dauer der kortikalen Antwort zeigen sich in IC 1 und IC 2, während die FWHM von IC 3 und IC 4 sich schmal darstellen. Die besten Korrelationen zwischen kortikaler Antwort und FWHM konnten im Cerebellum und der inferioren Insel (IC 3/4) gefunden werden. Dieses Ergebnis wird indirekt gestützt durch aktuell verfügbare Literatur: in Studien, die die Stimulationszeit vom HRF-Modell ausgeschlossen haben (Dieterich et al., 2003; Fasold et al., 2002; Suzuki et al., 2001) konnte keine cerebelläre Aktivität registriert werden, während Studien, die die hämodynamische Antwort in ihr Modell einbezogen, Aktivitäten im Kleinhirn nachweisen konnten (Janzen et al., 2008; Schlindwein et al., 2008; Stephan et al., 2005).

Unsere Komponenten 3 und 4 sind stark abhängig von der Stimulationsseite. Die Stimulus-assoziierte Dauer der kortikalen Antwort und die Abhängigkeit der Seite der Irrigation geben beide Hinweise darauf, dass die aus diesen Komponenten bestehenden Hirnareale eher in den Prozess der frühen Stimulusverarbeitung an sich eingeschaltet sind, als in den Vorgang der Integration von Informationen verschiedener sensorischer Systeme beider Körperhälften. Im Gegensatz dazu zeigen Areale, die vorwiegend für die multisensorische Integration zuständig sind (IC 1/2) eine signifikant längere Dauer der kortikalen Antwort. Die längere Zeit, die diese Areale für die multisensorische Integration benötigen, lassen vermuten, dass das Angleichen der veränderten eingehenden vestibulären Information viel mehr Zeit in Anspruch nimmt, als die Zeit, die benötigt wird, um den Stimulus selbst zu verarbeiten.

Im Vergleich der Dauer der kortikalen Antwort mit der gemittelten Dauer des Nystagmus zeigte sich, dass die Dauer des Nystagmus die kortikale Antwort in allen ICs übersteigt. Das ist ein von uns unerwartetes Ergebnis unsererseits, da das Eigenbewegungsempfinden sehr stark ist und wir der Annahme waren, dass dieses ausgeprägte Empfinden zu längeren kortikalen Antworten führen würde.

5. Diskussion

Eine signifikante Korrelation zwischen den Zeitverläufen der ICs und den Zeitverläufen des Nystagmus konnte im t-Test nur für die Komponente IC 1 nachgewiesen werden. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Insel unter anderem für die Verarbeitung somatosensorischer Reize, die nicht nozizeptiv verursacht wurden, zuständig ist. Wider Erwarten zeigte sich keine positive Korrelation zwischen dem zeitlichen Verlauf der kortikalen Antwort von IC 2 und dem des Nystagmus. Da in dieser IC u.a. der cinguläre Kortex eine große Rolle in der Verarbeitung sensorischer Stimuli einnimmt wäre auch hier eine längere Dauer der kortikalen Antwort zu vermuten gewesen.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse sind wir der Meinung, dass der erzeugte Nystagmus ein Phänomen ist, welches verursacht wird durch die konflikterzeugende Integration diverser Reize aus verschiedenen sensorischen Systemen. Untermuert wird unsere Hypothese durch den zeitlichen Verlauf der kortikalen Antwort von IC 6, welche Areale beinhaltet, die dem Default Mode Network (DMN) zugeordnet werden. Dieses Netzwerk ist beteiligt an spontaner, selbst gewählter mentaler Aktivität, wie z.B. beim Tagträumen. Es ist deaktiviert während der Ausführung kognitiv anspruchsvoller Aufgaben (Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001) und ebenso inaktiv, wenn kognitiv kaum anspruchsvolle, jedoch starke und ablenkende sensorische Reize auf den Organismus einwirken (Klingner et al., 2010). Die stimulus-induzierte verminderte Aktivität in diesen Bereichen war bereits verschwunden, bevor der Nystagmus vollkommen erloschen war. Dies könnte ebenfalls daraufhindeuten, dass mit der Verarbeitung des mit der Zeit abschwächenden Nystagmus nur wenige kortikale Prozesse einhergehen.

5.4. Das HRF-Modell als bisherige Methode zur Detektion kortikaler vestibulärer Areale

Das häufig verwendete Programm SPM nutzt das Allgemeine Lineare Modell, bei dem die erwarteten BOLD-Antworten modelliert werden, indem man die experimentelle Funktion des Stimulusbeginns entlang einer Basisfunktion einer vordefinierten (sog. canonical) HRF faltet. Die canonical HRF ist ein mathematisches Modell der hämodynamischen Antwortfunktion, also eine Funktion, die theoretisch beschreibt, wie sich das BOLD-Signal auf einen Stimulus verhält. Durch die oben

5. Diskussion

beschriebene Faltung entsteht ein HRF-Modell, welches eine theoretische hämodynamische Antwort prognostiziert. Eine signifikante Korrelation zwischen unserer ermittelten kortikalen Antwort der ICs und der prognostizierten HRF konnte lediglich für IC 3 gefunden werden. Wir bestimmten die Zeitverzögerung, die die beste Korrelation zwischen den Zeitverläufen der ICs und den Zeitverläufen der modellierten HRF aufweist. Das Optimum dieser Zeitverzögerung des HRF-Modells lag zwischen 21 s (IC 3) und 42 s (IC 2). Die beste Korrelation zwischen prognostizierter HRF und den tatsächlich ermittelten time courses wird somit erreicht, wenn man ein verzögertes Modell der Antwortfunktion verwendet. Das Optimum der einzusetzenden Verzögerung ist allerdings unklar, da dies zwischen den einzelnen ICs differiert.

Die bisherigen Forschungsarbeiten unterscheiden sich in der Anwendung verschiedenster hämodynamischer Modelle. So wurde in einigen Studien zur Erforschung der vestibulären Stimulation generell von einem modellierten hämodynamischen Modell Gebrauch gemacht (Janzen et al., 2008; Lobel et al., 1998; Schlindwein et al., 2008; Stephan et al., 2005), während andere ein verzögertes Modell einer HRF nutzten (Bense et al., 2001; Miyamoto et al., 2007). Demgegenüber schloss Fasold aufgrund möglicher nicht vestibulärer Einflüsse wie somatosensorische und auditorische Stimuli in seiner Studie die Stimulationszeit komplett aus der statistischen Analyse aus (Fasold et al., 2002).

Wir verglichen unsere Zeitverläufe der hämodynamischen Antwort mit HRF-Modellen, die in vorherigen Studien genutzt wurden. In Hinsicht auf die vestibuläre Stimulation scheint das bisher verwendete HRF-Modell jedoch eher ungeeignet, weil der induzierte Nystagmus und die empfundene Eigenbewegung ihr Maximum jeweils mit einer signifikanten Verzögerung zum Stimulus erreichen (Fasold et al., 2002). Aufgrund unserer Ergebnisse ist unsere Arbeitsgruppe der Ansicht, dass der Einsatz einer modellierten HRF für die Detektion kortikaler Areale kontrovers diskutiert werden sollte, da sich die time courses im Vergleich zur prognostizierten hämodynamischen Antwort verzögert darstellen. Eine einzelne HRF zur Bestimmung der gesamten kortikalen Antwort während und nach vestibulärer Stimulation (wie sie in SPM zur Anwendung kommt) scheint daher ungeeignet zu sein.

5. Diskussion

Viele Bildgebungsstudien nutzten außerdem verschiedene experimentelle Methoden, um die vestibulär involvierten Hirnregionen zu identifizieren, wie z.B. die galvanisch-vestibuläre Stimulation (Bense et al., 2001; Lobel et al., 1998; Stephan et al., 2005), vestibulär evozierte myogene Potentiale (Janzen et al., 2008; Schlindwein et al., 2008) und die kalorische Stimulation (Dieterich et al., 2003; Fasold et al., 2002; Suzuki et al., 2001). All diese Studien machten deutlich, dass ein weitläufiges Netzwerk multisensorischer kortikaler Areale existiert, namentlich die posteriore Insel und retroinsuläre Areale, die anteriore Insel und der inferiore/mittlere frontale Gyrus, der superior temporale Gyrus, der temporo-parietale Kortex, der prä- und postzentrale Gyrus, die Basalganglien, der cinguläre Kortex, der Precuneus, die parahippocampale Region mit dem Hippocampus, der Okzipitallappen, der SMA und das Cerebellum.

Allerdings führten die unterschiedlich genutzten Verfahren zur Stimulation des Gleichgewichtsorgans zu einer gewissen Diskrepanz hinsichtlich der beteiligten kortikalen Areale, die zum Teil durch die unterschiedlichen experimentellen Bedingungen bedingt ist (Emri et al., 2003). Angesichts der resultierenden Unterschiede in den Zeitverläufen aller ICs in unserer Studie sind wir der Ansicht, dass sich durch den Einsatz verschiedener Modelle in den zitierten Studien womöglich unterschiedliche Ergebnisse seitens der an der vestibulären Informationsverarbeitung beteiligten kortikaler Areale ergaben.

Generell ist zu sagen, dass aufgrund dieser inhomogenen Datenlage, verursacht durch verschiedene Paradigmen, unterschiedliche Stimulationsmethoden und Modelle zur Auswertung der hämodynamischen Antwort auch nur ein begrenzter Bezug zu bisherigen tierexperimentellen Ergebnissen hergestellt werden kann.

5.5. Die ICA als mögliche der SPM überlegene Methode zur Detektion kortikaler Areale und deren hämodynamische Antwort nach vestibulärer Stimulation

Die Neuartigkeit unserer Ergebnisse wird dadurch betont, dass es nach unserem heutigen Kenntnisstand keine Forschungsarbeit gibt, die vestibuläre kortikale Areale und deren hämodynamische Antworten mittels einer modell-freien Analyse-methode

5. Diskussion

untersucht haben. Obwohl noch immer Uneinigkeit darüber besteht, wie man die kortikale Antwort nach vestibulären Stimuli exakt erforschen kann, sind bis jetzt keine datengestützten Analysemethoden etabliert. Verglichen mit bisherigen Studien postulieren wir, dass die Verwendung einer modell-freien Analysemethode wie der hier genutzten Independent Component Analysis (ICA) womöglich der Methode der SPM überlegen ist. Diese These wird gestützt durch die Tatsache, dass u.a. eine Auswertung der Daten mit weniger a-priori Wissen möglich ist und die Verwendung eines HRF-Modells zur Erforschung kortikaler Areale eher ungeeignet ist, da die Zeitverläufe der hämodynamischen Antworten verglichen mit dem HRF-Modell verzögert auftreten. Auch um Komponenten wie das DMN zu detektieren, die eher im Ruhezustand aktiv sind, ist die ICA besonders geeignet (Calhoun et al., 2001; McKeown et al., 1998). Die ICA ist in der Lage, eine Reihe von Netzwerken zu separieren und gleichzeitig Effekte von anderen Signalmodulationen wie Bewegung, Herzschlag und Atmung herauszufiltern (De Luca et al., 2005). So konnte z.B. das DMN mit der ICA genauer untersucht werden, was zu der Erkenntnis führte, dass dieses Areal nicht nur während zielgerichteter Aufgaben deaktiviert ist, sondern sich als eigene Komponente mit spezifischen BOLD-Signal-Eigenschaften erweist (Damoiseaux JS, Rombouts SARB, 2006). Um die Methode der ICA weiter in der Vestibularisforschung etablieren zu können, sind allerdings noch weitere Studien notwendig.

5.6. Diskussion möglicher Fehlerquellen/Limitationen der Studie

Fehlerhafte Triggerung der Stimuli und Temperaturregelung

Die Applikation des Wassers wurde durch Bedienelemente im Nebenraum manuell vom Versuchsleiter durchgeführt. Durch Führen eines Versuchsprotokolls und Dokumentation der Spülungszeiten über die Dauer der gesamten Messungen sind Fehler dieser Art weitestgehend auszuschließen, da dem Versuchsleiter die Kontrolle und die Bedienung der Ventile und deren Anzeige obliegt.

Wäre das Wasser zur thermischen neutralen Stimulation statt 37°C unbemerkt wärmer oder kälter gewesen (z.B. durch Fehler der Isolation der zuführenden Schläuche, hätte bereits eine Aktivierung kortikaler Areale zur Folge gehabt. Dieser zufällige Fehler kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, jedoch wurde ein

5. Diskussion

Messfehler insofern minimiert, dass vor jeder Probandenmessung im Scanner eine Messung der Temperatur für alle Reizqualitäten an Stelle des Wasseraustritts am Plastikschauch vorgenommen wurde.

Unkorrekte Positionierung der Schläuche im Gehörgang

Ein unkorrektes Platzieren hätte eine ungenügende Reizung des Bogenganges zur Folge gehabt. Die Befestigung der Schläuche wurde außerhalb des Gehörgangs mit Klebestreifen vorgenommen, um so einem Verrutschen vorzubeugen. Die Probanden wurden angewiesen, bei spürbarem Verrutschen der Schläuche oder bei Wasseraustritt die Notklingel zu bedienen.

Suppression des Nystagmus und ENG-Artefakte

Trotz Aufforderung aller Probanden, über die gesamte Dauer der Messung die Augen geschlossen zu halten, ist es möglich, dass bei Nichteinhalten dieser Anweisung und geöffneten Augen eine Suppression des Nystagmus erfolgte, was ebenso Artefakte im ENG nach sich zieht. Die Filterung der Artefakte konnte durch manuelle Auswertung der ENG-Kurven vorgenommen werden. Dies wiederum könnte zu falsch negativen Befunden geführt haben. Ein weiteres Problem stellt die Beeinflussung des nystagmografischen Ergebnisses durch den Patienten dar: Bei Veränderung der Vigilanz des Patienten schwanken die Ergebnisse einer ENG-Untersuchung um bis zu 20% (Norman M, Brown E, 1999). Um dies zu vermeiden wurden die Probanden gebeten, über die gesamte Dauer Rechenaufgaben zu lösen .

Datenakquisition im fMRT

Unwillkürliche Bewegungen des Probanden während der Messung im Tomographen sind unvermeidlich. Insbesondere in unserer Studie sind Bewegungen v.a. des Kopfes sehr wahrscheinlich, da plötzlich einströmendes Wasser über eine Schreckreaktion zu einer unbeabsichtigten Bewegung des Kopfes führt. Um die Auswertung nicht zu verfälschen, wurden durch Bewegungskorrektur aller Bilder jedes Probanden (Rigid-Body-Transformation) die Bewegungen wieder aus den Bilddateien herausgerechnet (Stöcker T, Shah NJ, 2007).

5. Diskussion

Weiterhin ist zu beachten, dass jedes Gehirn einzigartig konfiguriert ist, sodass man von einer interindividuellen Variabilität der Struktur eines jeden Gehirns ausgehen muss. Deshalb führten wir die Normalisierung durch, ein Verfahren zur Verarbeitung von MR-Daten, um die Aktivierungsmuster so zu modifizieren, dass sie in Bezug auf ein gemeinsames Referenzgehirn verglichen werden können. Dennoch weisen Sulci und Gyri nach diesem Schritt nicht die gleiche Lokalisation auf. Räumliche Koordinatenangaben referenzieren nicht spezifische kortikale Strukturen, sondern sind als strukturelle Wahrscheinlichkeitsangaben aufzufassen (Mazziotta et al., 1995). Eine Auswertung der Daten muss immer eine Kombination aus Bildbetrachtung unter Einbeziehung der Analyse aller räumlichen Koordinaten darstellen.

Einfluss des vegetativen Nervensystems während kalorischer Stimulation

Klinisch gehen Übelkeit und Schwindel häufig mit einer erhöhten parasympathischen Aktivität und einer erniedrigten sympathischen Aktivität einher. Autonome Effekte während kalorischer Stimulation wurden zwar in unserer Studie nicht gemessen, jedoch könnte das vegetative Nervensystem durchaus Einflüsse auf unsere Ergebnisse haben, da wir von einer möglichen Reizung des R. auricularis des N. vagus als parasympathischen Nerv ausgehen. Dies kann, sowohl durch die Spülung mit Wasser als auch durch das Platzieren des Plastikschauchs, der ein Fremdkörper im äußeren Gehörgang darstellt, zu vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen oder Husten führen.

Außerdem ist eine kurzzeitige Aktivierung des sympathischen Nervensystems möglich, da durch das ohne Vorwarnung plötzlich einströmende Wasser bei jeder der sechs Stimulationen zwangsläufig eine kurze Schreckreaktion ausgelöst wird. Da jedoch eine Wiederholung der Stimuli in unserer Studie vorgenommen wurde, könnte eine Gewöhnung der Probanden an den applizierten Stimulus hinsichtlich autonomer Effekte stattgefunden haben.

5. Diskussion

Blockdesign-Paradigma und Nicht-Randomisierung der Reihenfolge der dargebotenen Stimuli

Vorteile eines Blockdesign-Paradigmas wie es in unserer Studie Anwendung fand sind die Einfachheit in der Handhabung und die statistischen Möglichkeiten der Analyse. Nachteilig ist allerdings die Möglichkeit der Erwartungs- und Antizipationsbildung und der Habituation von Aktivierungen (Bandettini et al., 1997). Außerdem können Wiederholungseffekte nur bedingt kontrolliert werden.

Die Angaben über die einzuhaltende Pausendauer zwischen jeder Spülung, um eine vollständige Erholung des Vestibularorgans zu erreichen, sind in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Die Angaben schwanken zwischen 4-6 und 7-10 Minuten (Stoll W, Most E, Tegenthoff M, 2004). Wir führten unseren Versuch nach den Richtlinien der ADANO durch. Somit betrug die Spülungsdauer in unseren Versuchen 30 s und das Interstimulus-Intervall 270 s. In den bisher in der Literatur beschriebenen Studien wurde oft die vestibuläre Stimulation unter Nichteinhaltung dieser Empfehlungen durchgeführt (Bense et al., 2001; Janzen et al., 2008; Marcelli et al., 2009).

Diese methodische Unschärfe unserer Studie könnte durch eine Randomisierung der Stimulationsreihenfolge und der Stimulationsseite in nachfolgenden Studien verhindert werden, auch wenn dies die Anzahl der notwendigen Probanden stark erhöhen würde. Somit könnten mögliche Seitendifferenzen und Unterschiede zwischen Warm- und Kaltspülungen vom Effekt der Habituation statistisch getrennt werden.

Wachheitsgrad und Vigilanzniveau während der Messungen

Bei Anwendung eines Blockdesign-Paradigmas sollte die Vigilanz zwischen Ruhe- und Aktivitätsbedingungen gleich gehalten werden. Um ein stetiges Vigilanzniveau zu halten, wiesen wir unsere Probanden an, während der gesamten Messung fortlaufende Subtraktionen durchzuführen.

Müdigkeit und Schlafdeprivation können mit einer verringerten BOLD-Antwort einhergehen (Schneider F, Fink GR, 2007). Aufgrund der monotonen Scannergeräusche und der Habituation an die wiederholt dargebotenen Reize könnte dies eine Ursache für die schwächeren BOLD-Antworten unserer Studie sein,

5. Diskussion

die in allen ICs nach den letzten beiden Stimulationen mit 30°C kaltem Wasser nachgewiesen werden konnten. Müdigkeit scheint auch einen Einfluss auf die Aktivität aufgabenbezogener Areale zu haben. In einer durchgeführten Studie an müden Probanden kam es zu einer kompensatorisch erhöhten Aktivität dieser Areale, ebenso wie zu einer stärkeren Rekrutierung parieto-frontaler Aufmerksamkeitsnetzwerke, solange die Probanden die Aufgabe weiterhin korrekt ausführten (Drummond et al., 2001).

Independent Component Analysis (ICA)

Unsere Arbeitsgruppe wollte -im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Arbeiten- eine statistische Analyse vornehmen, die möglichst wenig a priori Wissen erfordert, um unsere fMRT-Daten auszuwerten, da wir davon ausgingen, dass es in diversen Hirnregionen zu einer Differenz von der gewöhnlich verwendeten Standard-HRF kommen könnte. Unserer Ansicht nach ist ein Auswertungsverfahren notwendig, das Aktivierungen detektieren kann, die in ihrem zeitlichen Verlauf nicht der regulären HRF entsprechen. Verglichen mit SPM ist die ICA sensitiver im Detektieren aktiver Hirnregionen und erfordert weniger Eingabeparameter, um die funktionellen Daten verarbeiten zu können (Chung-I Huang et al., 2008). Da die ICA sieben beschriebene Komponenten aus einer sehr großen Datenmenge herausgefiltert hat, scheint diese Selektion hinsichtlich des Zusammenhangs mit der vestibulären Stimulation und des angewendeten Paradigmas zunächst anzweifelbar. Aufgrund der zeitlichen Korrelation von Nystagmus und Stimuli bewiesen wir jedoch die Kausalität zwischen der Aktivität der detektierten kortikalen Areale und der vestibulären Stimulation durch unser Versuchsparadigma.

Die geringe Probandenanzahl schränkt die Aussagefähigkeit der hier vorgestellten Ergebnisse durch die angewandte datengestützte Methode der ICA ein. In Folgestudien mit einem größeren Probandenkollektiv sollte eruiert werden, ob diese Methode eventuell einer modell-gestützten Methode vorzuziehen ist.

Literaturverzeichnis

- Augustine JR. 1996** Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996, 22 (3):229-244.
- Ahissar E, Sosnik R, Bagdasarian K, Haidarliu S. 2001** Temporal frequency of whisker movement. II. Laminar organization of cortical representations. *J Neurophysiol* 2001, 86:354–367.
- Akbarian S, Berndt K, Grüsser OJ, Guldin W, Pause M, Schreier U. 1988** Responses of single neurons in the parietoinsular vestibular cortex of primates. *Ann NY Acad Sci* 1988, 545:187-202.
- Akbarian S, Grüsser OJ, Guldin WO. 1993** Corticofugal connections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: further evidence multiple cortical vestibular fields. *J Comp Neurol* 1993, 332 (1):89-104.
- Akbarian S, Grüsser OJ, Guldin WO. 1994** Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1994, 339 (3): 421-37.
- Amyes EW, Nielsen JM. 1953** Bilateral anterior cingulate gyrus lesions. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1953, 18:48-51.
- Andersen RA, Shenoy KV, Snyder LH, Bradley DC, Crowell JA. 1999** The contribution of vestibular signals to the representations of space in the posterior parietal cortex. *Ann NY Acad Sci* 1999, 871:282-92.
- Arienzo D, Babiloni C, Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, Tartaro A, A, Rossini PM, Romani GL. 2006** Somatotopy of anterior cingulate cortex (ACC) and supplementary motor area (SMA) for electric stimulation of the median and tibial nerves: An fMRI Study. *Neuroimage* 2006, 33:700–705.
- Armstrong-James M, Callahan CA. 1991** Thalamo-cortical processing of vibrissal information in the rat. II. Spatiotemporal convergence in the thalamic ventroposterior medial nucleus (VPM) and its relevance to generation of receptive fields of S1 cortical “barrel” neurones. *J Comp Neurol* 1991, 303:211-224.
- Bähr M, Frotscher M. 2003** Duus' Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie-Funktion-Klinik. Thieme Verlag Stuttgart, 2003, 8. Auflage, S.187-189.
- Bandettini PA, Kwang KK, Davis TL, Tootel RB, Wong EC, Fox PT, Belliveau JW, Weisshof RM, Rosen BR. 1997** Characterization of cerebral blood oxygenation and flow changes during prolonged brain activation. *Hum Brain Mapp* 1997, 5:93-109.
- Bell AJ, Sejnowski TJ. 1995** An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation* 1995, 7 (6):1129-59.

- Bense S, Janusch B, Vucurevic G, Bauermann T, Schlindwein P, Brandt T, Stoeter P, Dieterich M. 2006** Brainstem and cerebellar fMRI-activation during horizontal and vertical optokinetic stimulation. *Exp Brain Res* 2006, 174:312–323.
- Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T, Dieterich M. 2001** Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol* 2001, 85 (2):886-99.
- Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C. 2003** Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. *Neuroimage* 2003, 18 (3):740-748.
- Bloch F. 1946** Nuclear induction. *Phy Rev* 1946, 70:460-74.
- Bonds AB. 1991** Temporal dynamics of contrast gain in single cells of the cat striate cortex. *Vis Neurosci* 1991, 6:239–255.
- Bottini G, Karnath HO, Vallar G, Sterzi R, Frith CD, Frackowiak RS et al. 2001** Cerebral representations for egocentric space: Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain* 2001, 124 (6):1182-96.
- Bottini G, Sterzi R, Paulesu E, Vallar G, Cappa SF, Erminio F, Passingham RE, Frith CD, Frackowiak RS. 1994** Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp Brain Res* 1994, 99:164-9.
- Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M. 1998** Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Vision motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 1998, 121:1749-58.
- Brandt T, Dieterich M, Danek A. 1994** Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* 1994, 35 (4):403-12.
- Brandt T, Dieterich M. 1999** The vestibular cortex. Its locations, functions and disorders. *Ann NY Acad Sci* 1999, 871 (1):293–312.
- Bremmer F, Kubischik M, Pikel M, Lappe M, Hoffmann KP. 1999** Linear vestibular self-motion signals in monkey medial superior temporal area. *Ann NY Acad Sci* 1999, 871:272-81.
- Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, Weiss A, Zink R, Yousry TA, Brandt T. 1998** Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann Neurol* 1998, 44 (1):120-5.
- Buettner U, Buettner UW. 1978** Parietal cortex (2v) neuronal activity in the alert monkey during natural vestibular and optokinetic stimulation. *Brain Res* 1978, 153 (2):392-7.
- Burton H, Videen TO, Raichle ME. 1993.** Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans. *Somatosens Mot Res* 1993, 10 (3):297-308.

- Buys E. 1924** Rapport sur le Epreuves Interrogeant l'Appareil Semi-Circulaire. *Rev Oto-neuro-ophthal* 1924, 2:641-659.
- Calhoun V.D, Adali T, Pearlson G.D, Pekar J.J. 2001** A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001, 14:140-151.
- Calhoun V.D, Liu J., Adali T. 2009** A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic and ERP data. *Neuroimage* 2009, 45 (1):163-72.
- Calhoun V.D, Adali T, McGinty V.B, Pekar J.J, Watson T.D, Pearlson G.D. 2001** fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent component analysis. *Neuroimage* 2001, 14:1080-1088.
- Chung S, Li X, Nelson S.B. 2002** Short-Term Depression at Thalamocortical Synapses Contributes to Rapid Adaptation of Cortical Sensory Responses In Vivo. *Neuron* 2002, 34:437-446.
- Chung-I Huang, Yu-Ping Huang, Chou-Ching Lin, Young-Nien Sun. 2008** Using Independent Component Analysis to detect active regions in brain fMRI for tactile stimulation. *J Med Biol Eng* 2008, 28 (3):147-154.
- Coghill R.C, Talbot J.D, Evans A.C, Meyer E, Gjedde A, Bushnell M.C, Duncan G.H. 1994.** Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994, 14 (7):4095-4108.
- Condon B, McFadzean R, Hadley D.M, Bradnam M.S, Shahani U. 1997** Habituation-like effects cause a significant decrease in response in MRI neuroactivation during visual stimulation. *Vision Res* 1997, 37:1243-1247.
- Correa N, Adali T, Calhoun V.D. 2006** Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method. *Magnetic Resonance Imaging* 2006, 25 (5):684-694.
- Costa F, Lavin P, Robertson D, Biaggioni I. 1995** Effect of neurovestibular stimulation on autonomic regulation. *Clin Auton Res* 1995, 5:289-93.
- Cui J, Mukai C, Iwase S.S.N, Kitazawa H, Mano T, Sugiyama Y et al. 1997** Response to vestibular stimulation of sympathetic outflow to muscle in human. *J Auton Nerv Syst* 1997, 66:154-162.
- Damoiseaux J.S, Rombouts S.A.R.B. 2006** Consistent resting state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 37:103.
- Darling W.G, Pizzimenti M.A, Rizzo M. 2003** Unilateral posterior parietal lobe lesions affect representation of visual space. *Vision Res* 2003, 43 (15):1675-88.
- De Luca M, Beckmann C.F, De Stefano N, Matthews P.M, Smith S.M. 2005** FMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage* 2005, 29:1359-1367.

- Del Gratta C, Della Penna S, Tartaro A, Ferretti A, Torquati K, Bonomo L, Romani GL, Rossini PM. 2000** Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory areas: An fMRI study. *Neuroreport* 2000, 11:2035–2043.
- Desgranges B, Baron JC, Eustache F. 1998** The Functional Neuroanatomy of Episodic Memory: The Role of the Frontal Lobes, the Hippocampal Formation and Other Areas. *NeuroImage* 1998, 8:198-213.
- Deuchert M, Ruben J, Schwiemann J, Meyer R, Thees S, Krause T, Blankenburg F, Villringer K, Kurth R, Curio G, Villringer A. 2002** Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation. *Neuroreport* 2002, 13:365–369.
- DeYoe EA, van Essen DC. 1988** Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends Neurosci* 1988, 11 (5):29-26.
- DiSalle F, Esposito F, Scarabino T, Formisano E, Marcian E, Saulino C, Cirillo S, Elefante R, Scheffler K. 2003** fMRI of the auditory system: understanding the neural basis of auditory gestalt. *Magn. Reson Imaging* 2003, 21:1213–1224.
- Dieterich M, Brandt T. 2008** Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 2008, 131:2538-52.
- Dieterich M, Brandt T. 2010** Imaging cortical activity after vestibular lesions. *Restor Neurol and Neurosci* 2010, 28:43-52.
- Dieterich M, Bucher SF, Seelos KC, Brandt T. 1998** Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion-sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance. *An fMRI study. Brain* 1998, 121 (8):1479-95.
- Dieterich M, Bucher SF, Seelos KC, Brandt T. 2002** Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology* 2000, 54 (1):148-55.
- Dieterich M, Bense S, Lutz S, Drzezga A, Stephan T, Bartenstein P, Brandt T. 2003** Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex* 2003, 13:994-1007.
- Dohlmann G. 1925** Physikalische und physiologische Studien zur Theorie des kalorischen Nystagmus. *Acta Otolaryngologica* 1925, Supplementum, Band 5.
- Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. 2000** A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci.* 2000, 3 (3):277-83.
- Drummond SP, Gillin JC, Brown GG. 2001** Increased cerebral response during a divided attention task following sleep deprivation. *J Sleep Res* 2001, 10:85-92.
- Duffy CJ. 1998** MST neurons respond to optic flow and translational movement. *J Neurophysiol* 1998, 80 (4):1816-27.

- Dumoulin SO, Bittar RG, Kabani NJ, Baker CL, Jr., Le Goualher G, Bruce PG et al. 2000**
A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT: a quantitative analysis of sulcal patterning. *Cereb Cortex* 2000, 10 (5):454-63.
- Emri M, Kislely M, Lengyel Z, Balkay L, Marian T, Miko L, Berenyi E, Sziklai I, Tron L, Toth A. 2003** Cortical projection of peripheral vestibular signaling. *J Neurophysiol* 2003, 89:2639-2646.
- Enke M, Hortmann G.** Kompendium der Gleichgewichtsdiagnostik in Klinik und Praxis. GN Otometrics GmbH & Co. KG 2003, Neckartenzlingen.
- Fasold O, von Brevern M, Kuhberg M, Ploner C.J, Villringer A, Lempert T, Wenzel R. 2002** Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002, 17:1384-1393.
- Faugier-Grimaud S, Ventre J. 1989** Anatomic connections of inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in a monkey (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neuro.* 1989, 280 (1):1-14.
- Fink W, Haidinger G. 2007** Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis. *Z Allg Med* 2007; 83 (3):102-108.
- Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC. 1999** Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999, 19:5506-13.
- Fisher RA. 1915** Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples of an indefinitely large population. *Biometrika* 1915, 10 (4):507–521.
- Foerster O. 1936** Sensible kortikale Felder. Handbuch der Neurologie. Springer Verlag Berlin, 1936, S. 358-449.
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. 1988** Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988; 241:462-4.
- Fox PT, Raichle ME. 1986** Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1140-4.
- Fredrickson JM, Scheid P, Figge U, Kornhuber HH. 1966** Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 1966, 2 (4):318-27.
- Friberg L, Olsen TS, Roland PE, Paulson OB, Lassen NA. 1985** Focal increase of blood flow in the cerebral cortex of man during vestibular stimulation. *Brain* 1985, 108:609-23.
- Friedman H, Goldman-Rakic PS. 1994** Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1994, 14:2775-2788.

- Friston KJ, Jezzard P, Turner R. 1994** Analysis of functional MRI time-series. *Hum Brain Mapp* 1994, 1:153-171.
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. 1996.** Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996, 35 (3):346-355.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1991** Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 1991, 65 (6): 1646-83.
- Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim YH, Meyer JR et al. 1999** A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 1999, 122 (6):1093-106.
- Graziano MS, Andersen RA, Snowden RJ. 1994** Tuning of MST neurons to spiral rotations. *J Neurosci* 1994, 14 (1):54-67.
- Greenlee MW, Georgeson MW, Magnussen S, Harris JP. 1991** The time course of adaptation to spatial contrast. *Vision Res* 1991, 31:223–236.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. 2003** Functional connectivity in the resting brain: a brain network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:253-258.
- Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. 1990** Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Physiol* 1990, 430: 537-57.
- Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. 1990** Vestibular neurons in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J Physiol* 1990, 430:559-83.
- Guldin WO, Akbarian S, Grüsser OJ. 1992** Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex : a study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol* 1992, 326 (3):375-401.
- Guldin WO, Grüsser OJ. 1996** The anatomy of the vestibular cortices of primates. IRVINN-Verlag Paris, 1996, S. 17-26.
- Guldin WO, Grüsser OJ. 1998** Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci* 1998, 21 (6): 254-9.
- Hawrylyshyn PA, Rubin AM, Tasker RR, Organ LW, Fredrickson JM. 1978** Vestibulothalamic projections in man - a sixth primary sensory pathway. *J Neurophysiol* 1978, 41 (2):394-401.
- Heeger DJ, Ress D. 2002** What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 2002, 3 (2):142-51.

- Hellweg FC, Schultz W, Creutzfeldt OD. 1977** Extracellular and intracellular recordings from cat's cortical whisker projection areas: thalamocortical response transformation. *J Neurophysiol* 1977, 40:463-479.
- Henriksson NG, Rubin W, Janecke J, Claussen CF. 1970** A synopsis of the vestibular system. Sandoz AB, Fack; Täby (Schweden), 1970
- Hlushchuk Y, Hari R. 2006** Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J Neurosci* 2006, 26:5819–5824.
- Hochberg Y, Tamhane AC. 1987** Multiple comparison procedures. John Wiley & Sons Inc., New York, 1987 .
- Hyvärinen A, Karhunen J, Oja, E. 2001** Independent Component Analysis. John Wiley & Sons Inc., New York, 2001.
- Imai T, Moore ST, Raphan T, Cohen B. 2001** Interaction of the body, head and eyes during walking and turning. *Exp Brain Res* 2001, 136:1-18.
- Jäncke L, Wüstenberg T, Schulze K, Heinze HJ. 2002** Assymetric hemodynamic esponses of the human auditory cortex to monaural and binaural stimulation. *Hear Res* 2002, 170:166–178.
- Janzen J, Schlindwein P, Bense S, Bauermann T, Vucurevic C, Stoeter P, Dieterich M. 2008** Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system. *Neuroimage* 2008, 42:1508-1518.
- Jauregui-Renaud K, Yarrow K, Oliver R, Gresty MA, Bronstein AM. 2000** Effect of caloric stimulation on respiratory frequency and heart rate and blood pressure variability. *Brain Res Bull* 2000, 53:17-23.
- Jessen C. 2003** Temperaturregulation und Wärmehaushalt. Aus: Lehrbuch der Physiologie von Klinker R, Silbernagl S, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003, S. 382-384.
- Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR. 1998** The role of parietal cortex in verbal working memory. *Neuroscience* 1998, 18:5026-34.
- Kahane P, Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A. 2003** Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann Neurol* 2003, 54 (5):615-24.
- Kastrup A, Witte WO. 2011** Functional Deactivations: Multiple Ipsilateral Brain Areas Engaged in the Processing of Somatosensory Information. *Hum Brain Mapp* 2011, 32:127–140.
- Kastrup A, Baudewig J, Schnaudigel S, Huonker R, Becker L, Sohns JM, Dechent P, Kim YH, Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Mesulam MM. 1999** The largescale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry. *Neuroimage* 1999, 9 (3):269-77.

- Klingner C, Witte OW. 2008** Behavioral correlates of negative BOLD signal changes in the primary somatosensory cortex. *Neuroimage* 2008, 41:1364–1371.
- Klingner CM, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. 2010** Dependence of the negative BOLD response on somatosensory stimulus intensity. *Neuroimage* 2010, 53:189-195.
- Klingner CM, Hounker R, Flemming S, Hasler C, Brodoehl S, Preul C, Burmeister H, Kastrup A, Witte WO. 2011** Functional Deactivations: Multiple Ipsilateral Brain Areas Engaged in the Processing of Somatosensory Information. *Hum Brain Mapp* 2011, 32:127–140.
- Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. 2005** Physiologie. Thieme Verlag Stuttgart 2005, 5. Auflage, S. 678 - 679.
- Klinke R. 2005** Physiologie des Gleichgewichts-, Lage- und Bewegungssinns. aus: Physiologie. Von Klinke R, Pape HC, Silbernagl, Thieme Verlag Stuttgart/New York 2005, S.677
- Kugler P. 2004** Funktionelle Systeme: Somatosensorik und Somatomotorik. aus: Anatomie. von Benninghoff/Drenckhahn, Urban & Fischer Verlag München 2004, 16. Auflage, S. 535.
- Kuhberg M. 2008** Charakterisierung vestibulär assoziierter Kortexareale mittels funktioneller Kernspintomographie nach kalorischer Stimulation (Dissertation). Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2008.
- Levine B, Turner GR, Tisserand D, Hevenor SJ, Graham SJ, McIntosh AR. 2004** Cortical representation of personally familiar objects and places: functional organization of the human posterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* 2005, 17:183-98.
- Liao CC, Yen CT. 2008** Functional connectivity of the secondary somatosensory cortex of the rat. *Anat Rec (Hoboken)* 2008, 291:960-971.
- Lipton ML, Fu KM, Branch CA, Schroeder CE. 2006** Ipsilateral hand input to area 3b revealed by converging hemodynamic and electrophysiological analyses in macaque monkeys. *J Neurosci* 2006, 26:180–185.
- Lobel E, Kleine JF, Bihan DL, Leroy-Willig A, Berthoz A. 1998** Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol* 1998, 80 (5):2699-2709.
- Loveless N, Vasama JP, Makela J, Hari R. 1994** Human auditory cortical mechanisms of sound lateralisation: III. Monaural and binaural shift responses. *Hear Res* 1994, 81:91–99.
- Maertín A. 2010** Untersuchung der kortikalen Plastizität bei idiopathischer peripherer Fazialisparese mittels funktioneller und struktureller Kernspintomographie (Dissertation). Jena 2010, Friedrich-Schiller-Universität.

- Malonek D, Grinvald A. 1996** Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996; 272:551-4.
- Mansfield P, Maudsley AA. 1977** Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977; 50 (591):188-94.
- Mansfield P. 1977** Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J of Physics C: Solid State Physics* 1977, 10 (3):55-58 .
- Marcelli V, Esposito F, Aragri A, Furia T, Riccardi P, Tosetti M, Biagi L, Marciano E, DiSalle F. 2009** Spatio-temporal pattern of vestibular information processing after brief caloric stimulation. *Eur J Radiol* 2009, 70 (2):312-6.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae NC. 2007** Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science* 2007, 315b (5810):393–395 .
- Maunsell JH van Essen DC. 1983** The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J Neurosci* 1983, 3 (12):2563-86.
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. 1995** A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The international Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 1995, 2:89-101.
- McKeown M J, Makeig S, Brown G.G, Jung T P, Kindermann S, Bell AJ, Sejnowski T.J. 1998** Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* 1998, 6 (3):160–188.
- Merfeld DM, Teiwe W, Clarke AH, Scherer H, Young LR. 1996** The dynamic contribution of the otolith organs to human ocular torsion. *Exp Brain Res* 1996, 110:315-321.
- Mesulam MM. 1981** A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981, 10 (4):309-25.
- Mesulam MM. 1999** Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999, 354 (1387):1325-46.
- Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, de Waele C, Vidal PP. 2007** Saccular stimulation of the human cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosurg Lett* 2007, 423:68-72.
- Moehnle AM. 1995** Neurootometrie: Lehrbuch und Atlas für Klinik und Praxis ecomed Verlag Landsberg/Lech, 1995, 1.Auflage, S.134-138.
- Müller JR, Metha AB, Krauskopf J, Lennie P. 1999** Rapid adaptation in visual cortex to the structure of images. *Science* 1999, 285:1405-1408.

- Müller S. 2010** Alters- und demenzspezifische Veränderungen des Default Mode Network: eine funktionelle MRT-Studie (Dissertation). Ludwig-Maximilians-Universität München, 2010
- Mumenthaler M, Mattle H. 2006** Fundamentals of Neurology: An illustrated guide. Thieme Verlag Stuttgart 2006, S. 26-27.
- Nichols T, Hayasaka S. 2003** Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Statistical Methods in Medical Res* 2003, 12:419-446.
- Norman M, Brown E. 1999** Variations in calibration for computerized electronystagmography. *Br J Audiol* 1999, 33 (1):1-7.
- Odkvist LM, Schwarz DW, Fredrickson JM, Hassler R. 1974** Projections of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Exp Brain Res* 1974, 21 (1) 97-105.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. 1990** Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 9868-72.
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM et al. 1993** Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993; 64 (3):803-12.
- Ohzawa I, Sclar G, Freeman RD. 1982** Contrast gain control in the cat visual cortex. *Nature* 1982, 298:266–268.
- Oldfield RC. 1971** The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971, 9 (1):97-113.
- Olson CR, Musil SY, Goldberg ME. 1996** Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *J Neurophysiol* 1996, 76 (5):3285-300.
- Page WK, Duffy CJ. 2002** Heading Representation in MST: Sensory Interactions and Population Encoding. *J Neurophysiol* 2003, 89:1994–2013.
- Pandya DN, Sanides F. 1973** Architectonic parcellation of the temporal operculum in rhesus monkey and its projection pattern. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1973, 139 (2):127-61.
- Paolini M, Distler C, Bremmer F, Lappe M, Hoffmann KP. 2000** Response to continuously changing of optic flow in area MST. *J Neurophysiol* 2000, 84 (2):730-43.
- Penfield W, Jasper H. 1954** Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston, Little Brown, 1954.
- Penfield W. 1957** Vestibular sensation and the cerebral cortex. *Ann Otol Rhinol Laryngo* 1957, 66 (3):691-8.
- Probst R, Grevers G, Iro H. 2008** Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Thieme Verlag Stuttgart 2008, 3. Auflage, S.248-249.

- Purcell EM, Tottey HC, Pound RV. 1946** Resonance absorption by nuclear moments in a solid. *Phy Rev.* 1946, 69:37-8.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001** A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:676-682.
- Roth M, Decety J, Raybaudi M, Massarelli R, Delon-Martin C, Segebarth C, Morand S, Gemignani A, Decorps M, Jeannerod M. 1996.** Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 1996, (7):1280-1284.
- Roy C, Sherrington C. 1890** On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 1890, 11:85-108.
- Schild H. 1997** MRI made easy. Bayer Vital GmbH Leverkusen 1997, 2.Auflage, S.13-16.
- Schlindwein P, Müller M, Bauermann T, Brandt T, Stoeter P, Dieterich M. 2008** Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *Neuroimage* 2008, 39:19-31.
- Schneider F, Fink GR. 2007** Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Verlag Heidelberg 2007, S. 190-191.
- Schnitzler A, Ploner M. 2000** Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 2000, 17:592–603.
- Schnitzler A, Volkmann J, Enck P, Frieling T, Witte OW, Freund HJ. 1999** Different cortical organization of visceral and somatic sensation in humans. *Eur J Neurosci*, 11 (1):305-315.
- Schott E. 1922** Über die Registrierung des Nystagmus und anderer Augenbewegungen vermittels des Saitengalvanometers. *Dtsch Arch Klin Med* 1922, 140:79-90.
- Schwarz DW, Deecke L, Fredrickson JM. 1973** Cortical projection of group I muscle afferents to areas 2, 3a and the vestibular field in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 1973, 17 (5):516-26.
- Seifritz E, Esposito F, Hennel F, Mustovic H, Neuhoff JG, Bilecen D, Tedeschi G, Scheffler K, Salle FD. 2002** Spatiotemporal pattern of neural processing in the human auditory cortex. *Science* 2002, 5587:1706–1708.
- Shannon BJ, Buckner RL. 2004** Functional-anatomic correlates of memory retrieval that suggest non-traditional processing roles for multiple distinct within posterior parietal cortex. *J Neurosci* 2004, 24:10084-92.
- Sharma N, Jones PS, Carpenter TA, Baron JC. 2008** Mapping the involvement of BA 4a and 4p during Motor Imagery. *Neuroimage* 2008, 41 (1):92-99.
- Shu ZS, Swindale NV, Cynader MS. 1993** Spectral motion produces an auditory after-effect. *Nature* 1993, 364:721–723.

- Shulman G, Fiez JA, Corbetta M. 1997** Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cognitive Neurosci* 1997, 9:648-663.
- Stehling MK, Nitz W, Holzknecht N. 1995** Fast and ultra-fast magnetic resonance tomography. Basic principles, pulse sequences and special properties. *Der Radiologe* 1995; 35 (12):879-93.
- Stephan T, Deutschländer A, Nolte A, Schneider E, Wiesmann M, Brandt T, Dieterich M. 2005** Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *Neuroimage* 2005, 26:721-732.
- Stephan T, Mascolo A, Yousry TA, Bense S, Brandt T, Dieterich M. 2002** Changes in Cerebellar Activation Pattern During Two Successive Sequences of Saccades. *Hum Brain Map* 2002, 16:63–70.
- Stöcker T, Shah NJ. 2007** Grundlagen der MR-Bildgebung. aus: Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie von Schneider F, Fink GR, Springer Verlag Heidelberg 2007, S. 82
- Stoll W, Most E, Tegenthoff M. 2004** Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Diagnostik, Klinik, Therapie, Begutachtung. Ein interdisziplinärer Leitfaden für die Praxis. Thieme VerlagStuttgart/New York 2004, 4. Auflage, S.11 - 13.
- Strutz J, Mann W. 2009** Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Thieme Verlag Stuttgart 2009, S.1003-1004.
- Sunaert S, van Hecke P, Marchal G, Orban GA. 1999** Motion-responsive regions of the human brain. *Exp Brain Res* 1999, 127 (4):355-70.
- Suzuki M, Kitano H, Ito R, Kitanishi T, Yazawa Y, Ogawa T, Shiino A, Kitajima K. 2001** Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001, 12 (3):441-9.
- Takeda N, Hashikawa K, Moriwaki H, Oku N, Koizuka I, Kitahara T et al. 1996** Effects of caloric vestibular stimulation on parietal and temporal blood flow in human brain: a consecutive technetium-99m-HMPAO spect study. *J Vestib Res* 1996, 6 (2):127-34.
- Tanaka K, Hikosaka K, Saito H, Yukie M, Fukada Y, Iwai E. 1986** Analysis of local and widefield movements in the superior temporal visual areas of the macaque monkey. *J Neurosci* 1986, 16 (1):134-44.
- Tanaka K, Saito H. 1989** Analysis of motion of the visual field by direction, expansion/contraction and rotation cells clustered in the dorsal part of the medial superior temporal area in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 1989, 62 (3):626-41.
- Thier P, Erickson RG. 1992** Vestibular input to visual-tracking neurons in area MST of awake rhesus monkey. *Ann NY Acad Sci* 1992, 656:960-3.

- Trepel M. 2004** Neuroanatomie. Struktur und Funktion. Elsevier Urban & Fischer Verlag München 2004, 3.Auflage, S.117 - 118.
- Ventre J, Flandrin JM, Jeannerod M. 1984** In search for the egocentric reference - A neurophysiological hypothesis. *Neuropsychologia* 1984, 22 (6):797-806.
- Vigário R, Jousmäki V, Hämäläinen M, Hari R, Oja E. 1998** Independent component analysis for identification of artifacts in magnetoencephalographic recordings. Hrsg. Jordan M, Kearns M, Solla S. 1998.
- Villringer A, Dirnagel U. 1995** Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995, 7 (3):240-76.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. 1992** Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992, 2 (6):435-43.
- Walther LE. 2007** Diagnostik und Therapie vestibulärer Störungen. aus: HNO Praxis heute: Schwindel.Hrsg. Biesinger E, Iro H, Springer Verlag 2007, S. 67-68.
- Walzl E, Mountcastle VB. 1949** Projection of the vestibular nerve to the cerebral cortex of the cat. *Am J Physiol* 1949:595-617.
- Wang Z, Chen M, Gong X, Huang W, Xu L, Zhou C. 2007** Why cold water delays the onset of vestibular vertigo - A functional MRI study. *Eur J Radiol* 2007, 67 (3):459-465.
- Watson JD, Myers R, Frackowiak RS, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC et al. 1993** Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 1993, 3:79-94.
- Wenzel R, Obrig H, Ruben J, Villringer K, Thiel A, Bernading J et al. 1996** Cerebral blood oxygenation changes induced by visual stimulation in humans. *J Biomed Optics* 1996; 1 (4):399-404.
- Westhofen M. 2007** Der Gleichgewichtssinn. Neues aus Forschung und Klinik. 6. Hennig Symposium. Von: Prof. Dr. med. Hans Scherer, Springer Verlag Wien/New York 2008, S. 29.
- Wilson DA. 1998** Synaptic correlates of odor habituation in the rat anterior piriform cortex. *J Neurophysiol* 80:998–1001.
- Yasumura S, Shojaku H, Watanabe Y. 2005** Prediction of vestibulo-autonomic symptoms during the caloric test: Evaluation of autonomic activity by spectral analysis of the electrocardiographic R-R interval. *Acta Oto-Laryngologica* 2005, 125:1265-1271.
- Zhang N, Gore JC, Chen LM, Avison MJ, 2007** Dependence of BOLD signal change on tactile stimulus intensity in SI of primates. *Magn Reson Imaging* 2007, 25:784–794.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Claudia Flatz
Geburtsdatum: 28.06.1984
Geburtsort: Bad Salzungen

Schulische Bildung

1991 - 1995 Grundschole Geisa
1995 - 2001 Rhön-Ulstertal-Schule Geisa
Abschluss: Realschulabschluss
2001 - 2004 Staatlich Berufsbildendes Schulzentrum Jena - Göschwitz
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Bisherige Tätigkeiten

04/ 2009 – 10/2009 Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft im
Institut für Physiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
01/2012 – 03/2012 Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft in der Universitätsklinik
für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Jena

Studium

10/2004 - 07/2007 Vorklinischer Abschnitt des Humanmedizinstudiums
an der FSU Jena, 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2007 - 07/2010 Klinischer Abschnitt des Humanmedizinstudiums
an der FSU Jena
08/2010 - 07/2011 Praktisches Jahr: Thüringen Klinik Pößneck, Tygerberg
Hospital Kapstadt, Robert-Koch-Krankenhaus Apolda,
Uniklinikum Jena
12/2011 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeiten

ab 01.05.2012 Assistenzärztin in Weiterbildung
in der Klinik für Innere Medizin in Bad Hersfeld

Jena, 08. Juni 2012

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgenden Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius

Direktor der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Jena

Dr. med. Gerd Fabian Volk

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Jena

Dr. med. Dipl. inf. Carsten Klingner

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar, noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 08. Juni 2012

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas.

Besonders danke ich Dr. med. Gerd Fabian Volk für die Betreuung meiner Arbeit, für die Unterstützung bei den durchgeführten MRT-Messungen, der Auswertung der Ergebnisse sowie die praktischen und theoretischen Hilfestellungen. Außerdem danke ich Ihm für die Hilfe bei der Erstellung des MRT-tauglichen Versuchsaufbaus zur Vestibularismessung, ohne welchen die Studie sonst nicht möglich gewesen wäre.

Ausdrücklich bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Dipl. inf. Carsten Klingner, ohne dessen unschätzbare Hilfe bei der Auswertung der fMRT-Daten diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Für die Hilfe und Unterstützung während der Untersuchungen im Magnetresonanztomographen danke ich den Mitarbeitern des IDIR, besonders Dr. med. Hartmut Peter Burmeister, der mich bei der Aufklärung der Probanden unterstützte.

Mein weiterer Dank geht an meinen Freund David Großmann, der mich über die gesamte Zeit während der Erstellung dieser Arbeit immer wieder persönlich unterstützt und motiviert hat, sowie mir bei der Durchführung meiner Messungen zur Seite stand und mir hinsichtlich computertechnischer Fragen eine große Hilfe war.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie ganz herzlich bedanken. Erst durch deren stetige Unterstützung in allen Lebenslagen und die Motivation während meines gesamten Studiums wurde mir ermöglicht, diesen Weg zu gehen.

Weiterhin möchte ich meinen Freunden danken, die mich immer wieder durch aufbauende Worte bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben und oft für die nötige Ablenkung gesorgt haben.